

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1973

N° 100

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

CONTRIBUTION à L'ETUDE en MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

des ANOMALIES MITOCHONDRIALES dans les AFFECTIONS

MUSCULAIRES SQUELETTIQUES

par

M^e Danielle HERLICOVIEZ née VIEL

née le 3 Mars 1946 à PARIS .XII^e

Présentée et Soutenue Publiquement le : **9 MARS 1973**

Président : M. le Professeur : **IZARD**

A . C . E . M . C . Editeur



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiâtrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et Embryologie
MOREL	Bactériologie, virologie
MORIN	Neurologie
POILPRE	Psychiâtrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
Mle DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologique
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Immunologie, hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0025

A ceux qui m'ont aidée et soutenue
dans mon travail,

Mon Mari

qui a personnellement contribué
à réunir les observations

Avec tout mon amour.

Mes Parents

Mes Grands-Parents

Avec amour et respect pour leur vie exemplaire.

A Monsieur le Docteur IZARD,
Professeur Agrégé d'Histologie et Embryologie,

qui a bien voulu accenter la présidence de cette thèse.

Pour la sympathie qu'il nous a toujours témoignée et pour tout ce que nous lui devons de notre formation.

A Monsieur le Docteur VILLEY,
Professeur de Clinique Médicale,

qui nous a fait l'honneur d'être
notre juge et nous a permis d'u-
tiliser pour notre travail les ob-
servations de ses malades.

Nous lui exprimons notre profond
respect.

A Monsieur le Docteur LECHEVALIER,
Maître de conférence Agrégé de Neurologie,

nous lui sommes reconnaissante de
la confiance qu'il nous a toujours
manifestée.

A Monsieur le Docteur FARDEAU,
Maître de Recherches au C.N.R.S.

qui tout au long de notre travail
nous a guidée de ses précieux con-
seils.

Qu'il reçoive le témoignage de no-
tre immense gratitude et de notre
profonde admiration.

A Monsieur le Docteur PRUDHOMMEAUX,
Chef du service d'Ophtalmologie du C.H.U.

qui fort obligeamment a mis à notre disposition ses documents personnels concernant les deux malades.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

Nous tenons à remercier

Madame Martine CHEVALLAY
du Laboratoire de Microscopie Electronique
de la Salpêtrière,
qui a réalisé les colorations histoenzymologiques.

Madame Béatrice BOREL,
Interne du C.H.U. de CAEN,
qui nous a aidée pour l'iconographie de cette thèse.

et le Personnel
du Laboratoire de Microscopie Electronique du C.H.U.
et de la Faculté de Médecine de CAEN.

Figure 1. The number of publications in the field of the use of the Internet in the management of the company. The number of publications is shown for each year from 1997 to 2016. The number of publications is shown for each year from 1997 to 2016. The number of publications is shown for each year from 1997 to 2016.

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

Après avoir rappelé la structure et les fonctions de la mitochondrie normale, en particulier dans le muscle squelettique chez l'Homme, nous décrirons, en tâchant d'en dégager les plus significatives, les modifications structurales auxquelles la mitochondrie est sujette en pathologie. Envisageant les conditions de survenue de ces modifications, nous aborderons le problème des "mitochondrial myopathies", cadre nosologique créé par les auteurs anglosaxons pour désigner une catégorie d'affections du muscle squelettique caractérisée par la présence pratiquement isolée d'anomalies mitochondriales dans le tissu musculaire prélevé. Puis nous rapporterons deux observations personnelles de myopathie oculaire à évolution descendante répondant à cette définition.

— 2 —

CHAPITRE I

LA MITOCHONDRIE NORMALE ET SES VARIATIONS
DANS LE TISSU MUSCULAIRE SQUELETTIQUE DE MAMMIFERE
ET EN PARTICULIER CHEZ L'HOMME

1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736 2737 2738 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746 2747 2748 2749 2750 2751 2752 2753 2754 2755 2756 2757 2758 2759 2760 2761 2762 2763 2764 2765 2766 2767 2768 2769 2770 2771 2772 2773 2774 2775 2776 2777 2778 2779 2780 2781 2782 2783 2784 2785 2786 2787 2788 2789 2790 2791 2792 2793 2794 2795 2796 2797 2798 2799 2800 2801 2802 2803 2804 2805 2806 2807 2808 2809 2

I - LA MITOCHONDRIE NORMALE

La mitochondrie est un des constituants fondamentaux de la cellule aérobie. Selon Klingenberg (1964) sa présence fut reconnue pour la première fois, au milieu du siècle dernier, dans une cellule musculaire striée d'Insecte.

Dans la cellule vivante observée en contraste de phase ou au microscope à fond noir, les mitochondries se montrent capables de se déplacer et de se déformer; cette plasticité est un de leurs principaux caractères.

Après coloration supravitale par le vert Janus ou fixation par un mélange à base d'acide osmique ou de formol et coloration par l'hématoxyline ou la fuchsine d'Altmann, les mitochondries apparaissent, soit comme de petites sphères, soit comme de courts bâtonnets ou de longs filaments flexueux, parfois ramifiés.

Leurs dimensions sont fonction du type de la cellule et de son état, mais des variations importantes existent au sein d'une même cellule. Dans le muscle de Rat, on a relevé la présence de mitochondries de 0,2 à 0,6 micron, ce qui peut être considéré comme la taille minimum pour une mitochondrie. La longueur maximum d'une mitochondrie peut être située entre 2 et 4 microns pour un diamètre de 0,5 micron.

Le nombre des mitochondries varie dans un rapport de 1 à 100 entre différentes catégories cellulaires, selon la nature et la quantité du travail fourni par la cellule. Ainsi les mitochondries sont elles moins nombreuses dans les cellules de l'épiderme que dans celles du muscle strié; dans la catégorie même des fibres musculaires striées, on sait que les mitochondries sont plus abondantes dans les muscles qui travaillent de façon continue, tel le myocarde.

La position des mitochondries dans la cellule est souvent en rapport avec la polarité de la cellule; par exemple l'entérocyte, responsable de l'absorption et de la sécrétion des métabolites par la muqueuse intestinale, possède deux lots de mitochondries, l'un supra-nucléaire, l'autre infra-nucléaire. Dans la cellule musculaire striée, la proximité des mitochondries et des myofibrilles correspond à d'étroits rapports fonctionnels.

L'aspect ultrastructural des mitochondries est remarquablement constant quelle que soit l'origine de celles-ci; c'est pourquoi certains travaux fondamentaux ont été menés, par exemple, sur *Neurospora Crassa* (Stoeckenius - 1963). Cet aspect dépend des procédés utilisés pour la préparation du tissu.

A) Après fixation par la glutaraldéhyde et post-fixation par l'acide osmique ou fixation soit par l'acide osmique seul, soit par le permanganate de potassium seul, l'enveloppe apparaît constituée de deux membranes opaques aux électrons, séparées par un espace clair un peu plus large qu'elles. Les deux membranes, externe et interne, larges d'environ 70 Angströms chacune, apparaissent dans les cas favorables constituées elles-mêmes de deux bandes osmiphiles enserrant une bande centrale plus claire.

La membrane externe est lisse et régulière; la membrane interne émet de nombreux replis, appelés crêtes, vers l'intérieur de la mitochondrie. Ces crêtes, en général rectilignes, forment des cloisons transversales incomplètes dans la mitochondrie. Il arrive d'observer des crêtes en

zig-zag, en réseau, voire netonnées et enchevêtrées sans disposition reconnaissable (Revel et Coll. - 1963; Slautterback - 1965; Blinzinger et Coll. - 1965).

Le nombre et la longueur des crêtes sont en rapport avec l'activité cellulaire; c'est ainsi qu'elles sont particulièrement longues, nombreuses, serrées les unes contre les autres, dans les cellules dont le principal rôle est de produire un travail mécanique ou bien d'assurer un transport actif. La partie axiale des crêtes, que l'on désigne sous le nom de espace intra cristam, est transparente aux électrons; elle communique avec l'espace clair situé entre la membrane externe et la membrane interne de l'enveloppe et constitue avec celui-ci la chambre mitochondriale externe; membrane interne et crêtes limitent par leur versant opposé à la chambre mitochondriale externe, un espace rempli par la matrice mitochondriale. La matrice est dense aux électrons (moins toutefois que les membranes mitochondriales) et d'aspect finement grenu. Elle renferme des granules très denses, d'environ 300 Angströms de diamètre, qui sont les seules inclusions contenues à l'état normal par les mitochondries; ces grains osmiphiles ont un aspect homogène, leur périphérie serait finement spiculée.

L'aspect des membranes tel que nous venons de le décrire est retrouvé après congélation-substitution.

B) Mais les techniques de coloration négative par l'acide phosphotungstique ou l'acétate d'uranyle appliquées à des mitochondries isolées, après choc osmotique, ont mis en évidence des sous-unités globulaires, néculées, régulièrement espacées sur la membrane interne de l'enveloppe et les crêtes; ce sont les particules élémentaires (Fernandez-Moran - 1964). Selon Parsons (1963), ces mêmes techniques permettraient de mettre en évidence des cylindres creux sur la membrane externe. Les fixateurs chimiques habituellement employés en microscopie électronique détruiraient ces sous-unités ou les rendraient méconnaissables.

Les techniques de la biochimie appliquées aux mitochondries ont montré que les protéides entraient pour 65 % du poids sec dans la composition des mitochondries et que les lipides représentaient 25 à 30 % de ce même poids sec, le reste comprenant des acides nucléiques, des nucléotides, des ions et des vitamines.

Les membranes mitochondriales, comme tous les systèmes membranaires de la cellule, sont lipoprotéiques. Les lipides, abondants, stabilisent les édifices protéiques; les protéines sont spécifiques; ce sont non seulement des protéines de structure mais aussi des protéines enzymatiques dont le fonctionnement est lié à l'intégrité des lipides.

La matrice est un gel de protéines solubles qui comporte de nombreuses enzymes. Les granules denses qu'on y observe seraient des lipides pour certains auteurs (Ashworth et Coll. - 1966), des accumulations d'ions pour d'autres (Pasquali-Ronchetti et Coll. - 1969),

Les enzymes mitochondriales assurent l'oxydation (et peut être aussi la synthèse) des acides gras, l'oxydation du pyruvate formé dans le cytoplasme par la glycolyse, le transfert des électrons jusqu'à l'oxygène (chaîne respiratoire) et la synthèse de liaisons riches en énergie (système des phosphorylations).

La localisation de ces systèmes enzymatiques sur les structures mitochondriales s'est avérée difficile. D'après la carte probable de la distribution des enzymes mitochondriales, la monoamine oxydase et une NADH cytochrome réductase seraient plus ou moins étroitement associées à la membrane externe. L'espace intermembranaire de l'enveloppe abriterait l'adénylate Kinase et la créatine Kinase. La matrice posséderait la plupart des enzymes du cycle de Krebs (aconitase, isocitrate déshydrogénase, fumarate hydratase, malate déshydrogénase) et des enzymes participant à la régulation de certains composants du cycle de Krebs (aspartate aminotransférase, glutamate déshydrogénase, glutamate oxaloacétate transaminase). La membrane interne comporterait des enzymes participant au cycle de Krebs (α cétooglutarate déshy-

drogénase, pyruvate déshydrogénase) et des enzymes pouvant partiellement contrôler certains composants du cycle de Krebs (glycérophosphate déshydrogénase, β hydroxybutyrate déshydrogénase). Mais surtout, la membrane interne porte les enzymes respiratoires, qui représentent plus de 25 % des protéines des membranes mitochondriales. Ces enzymes sont : l'ubiquinone, les cytochromes b, c, a et a₃ dont l'activité est étroitement dépendante de la présence de lipides à leur voisinage immédiat.

Certaines enzymes, comme la NAD cytochrome réductase existent à la fois dans les mitochondries et dans le cytoplasme; d'autres comme la cytochrome oxydase ou la succinodéshydrogénase ont une localisation exclusivement mitochondriale; on dit de ces dernières que ce sont des marqueurs des mitochondries.

Le rôle essentiel de la mitochondrie, celui qu'elle a dans toute cellule est de fournir de l'énergie pour permettre le renouvellement des propres constituants de la cellule, les échanges avec le milieu extracellulaire, les mouvements, la multiplication de la cellule. Ces besoins varient dans le temps et la cellule les couvre en hydrolysant, à la demande, des composés riches en énergie. Le principal de ces composés est l'adénosine triphosphate, en abrégé ATP, qui résulte de la phosphorylation de l'ADP. Quatre vingt dix pour cent de l'ATP cellulaire sont d'origine mitochondriale.

Pour les synthétiser, la mitochondrie récupère l'énergie produite par les dernières étapes du catabolisme des glucides et des acides gras. Chaque molécule d'acétate produite est dégradée intégralement en un tour du cycle de Krebs en gaz carbonique et en hydrogène. Tout se passe ensuite comme si ce dernier était capté par des transporteurs d'hydrogène et après avoir parcouru les maillons de la chaîne respiratoire, était cédé à l'oxygène pour former des molécules d'eau. L'énergie produite par cette série de réactions est transférée sur l'ADP au cours de sa phosphorylation en ATP grâce aux systèmes des phosphorylations oxydatives. Le mécanisme des phosphorylations oxydatives est encore hypothétique. Selon la théorie chimique, la plus ancienne, il y aurait, entre la chaîne respiratoire et l'ADP,

deux intermédiaires appelés $X\sim I$ et $X\sim P$ qui porteraient successivement la liaison riche en énergie (désignée par $\sim$). Deux autres théories ont été proposées pour expliquer les phosphorylations oxydatives : la théorie chimio osmotique de Mitchell et la théorie conformationnelle de Green, sans qu'aucune emporte définitivement les convictions (Volfin - 1971).

On a défini un ensemble respiratoire comme l'association d'un élément de chacun des maillons de la chaîne respiratoire au système des phosphorylations. Cet ensemble n'a encore jamais été isolé, ni reconstitué, intégralement mais des fragments d'ensemble respiratoire l'ont été.

Les systèmes phosphorylants exercent un contrôle sur le flux des électrons le long de la chaîne respiratoire : s'il existe une importante réserve de liaisons riches en énergie, le transport des électrons jusqu'à l'oxygène est ralenti. En l'absence d'accenteur de liaison riche en énergie, la respiration est considérablement freinée. Ce couplage entre respiration et phosphorylation s'exprime par le rapport de la quantité de phosphate estérifié exprimée en grammes à la quantité d'oxygène consommé exprimée en grammes (P/O). L'addition d'un agent découplant supprime ce contrôle; ainsi le dinitrophenol accélère le flux des électrons sur la chaîne respiratoire et inhibe la synthèse d'ATP (en hydrolysant les intermédiaires riches en énergie, pour les auteurs partisans de la théorie chimique); l'énergie produite au cours de la respiration est alors perdue pour la cellule. Il existe bien d'autres agents découplants dont le mode d'action peut être différent mais dont l'effet est une "perte sèche" d'énergie.

Dans certaines conditions pathologiques, on peut observer un découplage incomplet des phosphorylations oxydatives : la chaîne respiratoire fonctionne de la même façon qu'il y ait ou non un accepteur de liaison riche en énergie.

On pense que le découplage complet des phosphorylations oxydatives est incompatible avec la vie.

II - LOCALISATION ET NOMBRE DES MITOCHONDRIES DANS LES FIBRES MUSCULAIRES SQUELETTIQUES A L'ETAT NORMAL .

Nous rappellerons brièvement la constitution de la cellule musculaire striée squelettique.

La "fibre" musculaire striée squelettique est une longue cellule cylindrique possédant plusieurs dizaines, voire plusieurs centaines de noyaux. Ces noyaux sont allongés selon le grand axe de la cellule et situés juste sous la membrane plasmique qui porte le nom de sarcolemme; ils sont en général pourvus de nucléole; à leur voisinage on peut voir des éléments golgiens. Le cytoplasme de la cellule abrite des colonnettes de matériel contractile, les myofibrilles, disposées, elles aussi, selon le grand axe de la cellule. Les myofibrilles présentent une striation transversale concordante d'une myofibrille à l'autre, et chaque strie ou bande (qui est en fait un cylindre plus ou moins haut) est désignée par une lettre. La bande A est une large bande sombre qui alterne le long de la myofibrille avec une bande claire, de largeur équivalente lorsque la cellule est à l'état de repos, la bande I. La bande I est subdivisée en deux parties égales par une strie très sombre, la strie Z. De même la bande A est partagée en deux parties égales par une étroite bande plus claire, la bande H, elle-même parcourue à sa partie moyenne par une strie sombre, la strie M. On appelle sarcomère le segment de myofibrille compris entre deux stries Z.

Les myofibrilles comportent deux sortes de filaments, les filaments de myosine et les filaments d'actine. Les filaments de myosine, épais, se trouvent au niveau de la bande A; les filaments d'actine, fins, s'insèrent dans la strie Z, traversent la demi-bande I et se terminent dans la bande A où ils se disposent en hexagone autour des filaments épais et où ils sont liés à ceux-ci par des ponts. Dans les bandes H et M, seuls les filaments de myosine sont présents. Quelques grains de glycogène, alignés entre les filaments d'actine dans la bande I, sont les seuls corps figurés que l'on observe dans le stroma de la myofibrille.

Les espaces intermyofibrillaires comportent des

éléments de réticulum endoplasmique, des mitochondries, des gouttelettes lipidiques, quelques grains de lipofuscine et des granules de glycogène; tous ces constituants se retrouvent dans les espaces sous-sarcolemmiques.

Le réticulum endoplasmique comprend :

- un système transversal de tubules qui débouchent à la surface de la cellule et s'appliquent contre les myofibrilles en regard des jonctions A-I; il s'agit du système T.
- un système longitudinal de tubules et de saccules anastomosés, plus ou moins riche, entourant les myofibrilles, le système L.

Le glycogène dans les espaces intermyofibrillaires est localisé uniquement en regard des bandes I.

Les mitochondries sont situées sous le sarcolemme et dans les espaces intermyofibrillaires. Sous le sarcolemme, elles constituent des amas ou des chaînes; dans les espaces intermyofibrillaires, elles dessinent un réseau transversal autour des myofibrilles, en regard des bandes I, et parfois des chaînes longitudinales. L'importance de ces formations mitochondriales dépend du type de fibre.

Dès le siècle dernier, on avait observé que, au sein du tissu musculaire, existaient des fibres riches en sarco-
plasme et d'autres qui l'étaient moins. Cette hétérogénéité de la population du muscle strié squelettique a été retrouvée sur le plan histochimique et sur le plan ultrastructural. Les différences dans la population des fibres musculaires striées squelettiques varient

- d'une espèce à l'autre; ainsi elles sont moins nettes chez l'Homme que chez les petits mammifères.
- d'un muscle à l'autre.
- d'un sexe à l'autre.
- en fonction de l'âge; par exemple, le muscle d'un sujet jeune possède davantage de mitochondries.
- en fonction également de l'exercice musculaire.

Il existe des fibres musculaires riches en enzymes

oxydatives et pauvres en équipement glycolytique et d'autres qui présentent les caractères inverses. Mais les fibres répondent de façon nuancée aux réactions histoenzymologiques; aussi l'établissement des types de fibres musculaires a-t-il donné lieu à plusieurs classifications. Celles-ci diffèrent tant par le nombre des types : de trois pour Ogata et Murate (1969), à huit pour Romanul (1964), que par l'enzyme choisie comme référence. Les enzymes oxydatives, primitivement choisies, tendent à être supplantées par la réaction de l'ATPase myofibrillaire à pH 9,4 plus nette, plus constante, même dans les tissus pathologiques. W.K. Engel (1962) a proposé une classification qui repose sur cette réaction et selon laquelle : sont de type I les fibres non colorées par l'ATPase à pH 9,4, mais colorées en sombre après préincubation à pH 4,63 et 4,35; sont de type II les fibres réagissant de façon inverse; leur comportement après préincubation acide permet de distinguer deux sous-groupes; le sous-groupe II A comprend les fibres non colorées après préincubation à pH 4,63 et 4,35; le sous-groupe II B comprend les fibres colorées après préincubation à pH 4,63 mais non colorées après préincubation à pH 4,35.

Les fibres de type I sont riches en lipides soudanophiles et en enzymes oxydatives, sauf en glycérophosphate déshydrogénase ménadione dépendante; elles sont pauvres en glycogène et en phosphorylase. Les fibres de type II ont les caractères inverses.

Etudiées en microscopie électronique, les fibres normales de muscles squelettiques de mammifère présentent des différences dans leur calibre, la régularité des contours myofibrillaires, la largeur de la strie Z, la richesse en glycogène, le développement du système L du réticulum endoplasmique, l'abondance des gouttelettes lipidiques et le nombre des mitochondries. Ces différences quoique moins sensibles chez l'Homme que chez d'autres mammifères permettent d'établir deux types extrêmes, les fibres riches en mitochondries et les fibres pauvres en mitochondries.

DANS LES FIBRES RICHES EN MITOCHONDRIES :

Les mitochondries forment volontiers des amas sous-sarcolemmiques, auprès des noyaux ou en regard d'un capillaire endomysial. Ainsi en est-il des fibres des muscles soléaire et péroniers de Cobaye (Fardeau - 1971), des fibres du diaphragme de nombreux mammifères (Padykula et Gauthier - 1967) et des fibres du muscle soléaire de Rat où ces amas seraient occasionnels (Tice et Engel - 1967). Chez l'Homme, Shafiq et Coll. (1966) en ont trouvés dans les muscles vaste externe et jumeau. Pour Ogata et Murata (1969) qui étudiaient un muscle intercostal humain, il y a, sous le sarcolemme des fibres riches en mitochondries, un nombre considérable de ces organites, soit isolés, soit en groupes de 2 ou 3, soit en amas plus importants ou en chaînes.

Dans les espaces intermyofibrillaires, les mitochondries sont également nombreuses. Le réseau transversal qu'elles constituent en regard des bandes I est mal dessiné. Dans ce type de fibre les mitochondries des espaces intermyofibrillaires se placent fréquemment l'une à la suite de l'autre pour constituer des colonnes discontinues, parallèles à l'axe des myofibrilles, courant sur plusieurs sarcomères de hauteur. Sur les coupes longitudinales, la strie Z correspond à la zone d'affrontement de deux mitochondries; il arrive cependant qu'une mitochondrie "chevauche" cette région. Les chaînes intermyofibrillaires sont nombreuses et longues dans le muscle intercostal humain; elles sont fréquentes également dans les muscles soléaire et péroniers de Cobaye, et dans le diaphragme de mammifère; c'est alors que les paires de mitochondries affrontées en regard de la strie Z sont le moins apparentes. Shafiq pour les muscles vaste externe et jumeau de l'Homme, Tice et Engel pour le muscle soléaire de Rat confirment la richesse des espaces interfibrillaires en mitochondries sans toutefois relever la présence de chaînes mitochondriales.

Dans ces fibres, les mitochondries sont en général volumineuses et de formes variées. Les mitochondries des amas sous-sarcolemmiques sont grosses, arrondies ou ovoïdes. Celles des chaînes intermyofibrillaires se présentent comme des bâtonnets courts et larges ou très longs et parfois ramifiés.

Dans le réseau intermyofibrillaire transversal, les mitochondries sont de grande taille, oblongues et ramifiées, voire stellaires (Tice et Engel - 1967, Shafiq - 1966, Ogata et Murata - 1969). Elles sont particulièrement riches en crêtes; cette densité des crêtes, tassées les unes contre les autres est un caractère constant dans toutes les espèces de mammifères étudiées par Gauthier et Padykula (1966). Toutefois elle est plus nette chez les petits mammifères où les crêtes peuvent être fenêtrées, tubulaires ou prismatiques. Des gouttelettes lipidiques sont souvent associées aux mitochondries de ce type de fibre.

DANS LES FIBRES PAUVRES EN MITOCHONDRIES :

La rareté des mitochondries peut être extrême (muscles péroniers de Cobaye).

Habituellement, on n'observe pas d'agrégats sous-sarcolemmiques, que ce soit chez l'Homme (jumeau, vaste externe, intercostal), chez le Rat (jumeau) ou chez le Cobaye (péroniers), mais on observe parfois la présence, de place en place, de mitochondries isolées ou en file sous le sarcolemme (Ogata et Murata - 1969).

Le réseau transversal intermyofibrillaire, lorsque les mitochondries ne sont pas trop rares, a une disposition régulière; il enserme les myofibrilles dans sa trame fine et se trouve souligné par la présence d'un réticulum endoplasmique développé. Sur les coupes longitudinales, au niveau de chaque bande I se trouvent deux petits profils mitochondriaux disposés symétriquement par rapport à la strie Z, profils qui s'étendent rarement jusqu'au niveau de la bande A; cet aspect est commun aux différents muscles observés tant chez l'Homme que chez le Rat. Sur les coupes transversales, dans la région du disque I les mitochondries apparaissent comme des organites allongés, bien distincts, suivant une course tortueuse entre les fibres et présentant quelques ramifications (muscles de la patte de Rat, diaphragme de mammifère, muscle intercostal humain), dans la région du disque A, on trouve un très petit nombre de mitochondries disséminées dans la fibre.

Dans ce type de fibre, les mitochondries sont de petite taille. Elles apparaissent étroites et allongées lorsque la coupe les intéresse selon leur grand axe, elles sont arrondies et de diamètre réduit sur les coupes perpendiculaires à leur grand axe. Les crêtes y sont clairsemées (Padykula et Gauthier - 1967), les gouttelettes lipidiques y sont rares.

Entre ces types opposés se situent des fibres de caractère intermédiaire dont l'identification au microscope électronique est moins aisée que celles des types précédents (Padykula et Gauthier - 1967, Tice et Engel - 1967).

Le nombre des mitochondries y est variable d'un champ à l'autre.

Les chaînes ou les agrégats sous-sarcolemmiques sont rares chez le Cobaye, en quantité modérée chez l'Homme (muscle intercostal). On trouve des mitochondries sous-sarcolemmiques, de taille moyenne, isolées.

Les chaînes intermyofibrillaires sont moins nombreuses, plus courtes et plus étroites que dans les fibres riches en mitochondries (muscle intercostal de l'Homme; muscles péroniers du Cobaye).

Les mitochondries appariées au niveau de la bande I ressemblent à celles des fibres pauvres en mitochondries. Dans les zones dépourvues de réseau transversal, principalement à la périphérie de la fibre, on peut voir sur les coupes transversales des profils mitochondriaux de taille moyenne, en moins grand nombre que dans les fibres riches en mitochondries.

Les organites eux-mêmes présentent des caractères intermédiaires quant à leur taille et leur structure; leurs crêtes sont moins nombreuses que dans les fibres riches en mitochondries, mais moins clairsemées que dans les fibres pauvres en mitochondries (diaphragme de Rat). Les gouttelettes lipidiques sont moins rares que dans les fibres pauvres en mitochondries.

On ne peut identifier sans réserve ces types ultrastructuraux aux types histochimiques établis selon la classification de Engel, pour plusieurs raisons. Tout d'abord la classification de Engel -la plus claire et la plus pratique des classifications histochimiques- n'est pas à l'abri de toute critique puisqu'il existe une différence de pH, circonstance non physiologique, entre le milieu de préincubation et le milieu d'incubation de la réaction enzymatique; on ne peut donc théoriquement exclure que les différences entre les fibres soient la conséquence d'un artéfact. Par ailleurs, des fibres appartenant au même groupe histochimique peuvent présenter des différences ultrastructurales sensibles ainsi que l'ont montré Gauthier et Padykula (1966) sur le diaphragme des mammifères, et M. Fardeau (1971) pour les fibres riches en mitochondries du soléaire et des péroniers de Cobaye. Les données morphologiques ne sont pas absolument identiques d'un muscle à un autre, d'une espèce à une autre pour les types extrêmes de fibres; elles le sont encore moins pour les fibres intermédiaires; il semble exister un ou deux types de fibres intermédiaires dont la situation par rapport aux types extrêmes varie selon les matériels.

En se référant à des matériaux privilégiés (muscles purs ou à très forte prédominance d'un type de fibre) on a pu faire correspondre aux différences morphologiques des différences fonctionnelles (Schiaffino et Coll. - 1970). Les fibres pauvres en mitochondries correspondraient aux fibres à contraction brève; elles puiseraient une part importante de leur énergie dans les phénomènes de la glycolyse et de la glyco-génolyse. Les fibres riches en mitochondries assureraient une contraction soutenue; leurs besoins énergétiques seraient essentiellement couverts par l'oxydation du pyruvate dans le cycle de Krebs, l'oxydation des acides gras et le transport des électrons sur la chaîne respiratoire. Il existe une relation probable entre les proportions des différents types de fibres musculaires et le travail à fournir; on a remarqué (Gauthier et Padykula - 1966) que les muscles devant assurer une contraction soutenue étaient composés en majeure partie de fibres riches en mitochondries, mais le rôle de l'activité métabolique globale n'est sans doute pas négligeable; c'est ainsi que Padykula et Gauthier soulignent

la similitude structurale chez la Chauve-souris des muscles cricothyroïdien (à contraction rapide et brève) et diaphragme (à contraction plus lente, mais sans fatigabilité). Elles le rapprochent de la haute activité métabolique de cet animal.

- ? -

CHAPITRE II

DESCRIPTION DES ANOMALIES MITOCHONDRIALES DU MUSCLE
DANS DIFFERENTES CONDITIONS PATHOLOGIQUES

2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736 2737 2738 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746 2747 2748 2749 2750 2751 2752 2753 2754 2755 2756 2757 2758 2759 2760 2761 2762 2763 2764 2765 2766 2767 2768 2769 2770 2771 2772 2773 2774 2775 2776 2777 2778 2779 2780 2781 2782 2783 2784 2785 2786 2787 2788 2789 2790 2791 2792 2793 2794 2795 2796 2797 2798 2799 2800 2801 2802 2803 2804 2805 2806 2807 2808 2809 2810 2811 2812 2813 2814 2815 2816 2817 2

L'étude des anomalies mitochondriales fait appel à la microscopie optique, à la biochimie et à la microscopie électronique.

EN MICROSCOPIE OPTIQUE

I - Après inclusion en paraffine :

La coloration par l'hémalum-éosine ne permet pas de caractériser les mitochondries.

Après nostchromisation, la coloration par l'hé-
matoxyline au fer de Regaud teinte en noir les mitochondries;
la fuchsine d'Altmann, précédée d'un mordantage par le bichro-
mate de potassium ou l'acétate mercurique les colore en rouge.
Toutefois, ces techniques d'un maniement délicat voient leur in-
térêt diminué par l'inégalité des résultats d'une plaque à l'autre
de la préparation.

Il faut recourir au matériel à congélation pour étudier les anomalies mitochondriales en microscopie optique.

2 - Après congélation :

A) Trichrome modifié de Gomori :

Il colore en vert les myofibrilles et en rose les structures fuchsinosophiles : stries Z et mitochondries.

Ces dernières apparaissent sur les coupes longitudinales com-

me des files de points roses plus ou moins nombreux et plus ou moins gros suivant le type de la fibre; sur les coupes transversales, les mitochondries se présentent comme un semis de points roses parfois reliés entre eux par de fines trabécules roses.

Les anomalies mitochondriales décelées par le trichrome de Gomori sont soit une disparition de la ponctuation habituelle, soit une exagération de celle-ci sous forme de granulations grossières, en ligne ou en réseau à l'intérieur de la fibre, en bâtonnets ou en croissants sous le sarcolemme.

B) Techniques histochimiques :

Le principe d'une réaction histoenzymologique étant d'utiliser l'enzyme recherchée pour transformer un produit soluble et incolore introduit dans la préparation en un produit coloré précipitant sur place, il faut savoir que de fausses localisations sont à redouter : par hydrolyse spontanée du substrat ou par un déplacement du précipité dû à un défaut d'affinité du précipité pour l'enzyme ou à une affinité du précipité pour d'autres structures que l'enzyme. Les techniques de mise en évidence histoenzymologique utilisées actuellement ont grandement limité ces risques qu'il faut cependant connaître.

Par ces techniques on localise dans la fibre musculaire striée squelettique des enzymes sarcoplasmiques participant à la glycolyse (UDP glucose transférase, phosphorylases) des enzymes lysosomiales (phosphatases acides) myofibrillaire (fonction ATPasique de la myosine) et oxydatives. La plupart de celles-ci ont une localisation sarconlasmique et/ou mitochondriale; une modification de ces réactions ne traduit donc pas obligatoirement une anomalie mitochondriale. La succinodéshydrogénase, exclusivement mitochondriale, joue le rôle de marqueur pour la détection de ces anomalies. Toutefois, pour que la reconnaissance des anomalies mitochondriales se fasse avec un minimum d'erreur, il importe de tester la succinodéshydrogénase de pair avec d'autres enzymes oxydatives; seule une concordance dans les résultats obtenus (mise à part l' α glycéro-phosphate déshydrogénase ménadione dépendante qui a un comportement particulier) rend vraisemblable l'affirmation d'une anomalie

mitochondriale. Dans ce cas les images obtenues sont superposables à celles observées après le trichrome de Gomori.

A l'étude histoenzymologique de la cellule musculaire on adjoint une coloration des graisses par le rouge Sudan et une réaction au P.A.S. pour le glycogène.

LES INVESTIGATIONS BIOCHIMIQUES

=====

Elles permettent soit l'estimation quantitative de certains constituants du tissu musculaire (quantité de protéines mitochondriales, de glycogène ou de graisse rapportée au poids, par exemple), soit l'appréciation de certaines fonctions métaboliques. C'est ainsi que l'on peut explorer quelques unes des propriétés fondamentales de mitochondries isolées : respiration, phosphorylations, couplage des phosphorylations et de la respiration, synthèse protéique. L'évaluation, quantitative, reflètera l'activité moyenne des mitochondries musculaires, normales et anormales.

L'ETUDE EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

=====

Elle montre des anomalies, souvent imbriquées, de nombre, de taille et de structure des mitochondries. Pour plus de clarté nous les envisagerons séparément :

I - Les anomalies de nombre :

Il n'existe pas de table, à l'heure actuelle donnant le rapport du volume mitochondrial au volume de la fibre, pour un type de fibre donné et un muscle donné chez l'Homme, ce qui permettrait de détecter les anomalies de taille ou de nombre. Une évaluation assez satisfaisante de ces anomalies pourrait, à défaut, être fournie par la comparaison d'une étude morphométrique du prélèvement du malade avec celle d'un prélèvement témoin provenant du même muscle et autant que possible, d'un sujet ayant même sexe, même âge et même exercice physique que le malade.

En dehors de ces conditions, seules une raréfaction extrême ou une hyperplasie évidente doivent retenir l'attention.

La raréfaction, voire la disparition des mitochondries peuvent siéger dans une zone circonscrite de la fibre ou l'intéresser tout entière.

L'hyperplasie, focalisée ou généralisée, se traduit par la constitution d'agrégats mitochondriaux, entre les myofibrilles, mais surtout sous le sarcolemme.

Hyperplasie et raréfaction peuvent coexister dans une même fibre, parfois aussi se succéder dans le temps.

2 - Les anomalies de taille :

Les mêmes remarques que précédemment peuvent être faites au sujet de leur estimation.

Les variations de taille des mitochondries sont rarement isolées. Cependant Roth et ses coll. (1965) ont observé des diminutions de taille sans autre altération mitochondriale.

Dans la majorité des cas, il s'agit d'un élargissement du spectre des dimensions mitochondriales avec présence de très petits profils mitochondriaux, de l'ordre du dixième de micron, et de mitochondries de grande taille. Ces dernières sont très étroites et très longues (parfois supérieures à 8 microns) et plus ou moins enroulées sur elles-mêmes ou bien ovoïdes, de contour irrégulier et constituent une transition insensible avec les "mitochondries géantes" à architecture très remaniée. Il est rare en effet que les anomalies de taille ne s'associent pas à d'autres anomalies mitochondriales, de nombre ou de structure.

3 - Les anomalies de structure :

- a) Des images de vacuolisation mitochondriale
 - des images de rupture des membranes
 - une diminution du nombre des crêtes et une modification de leur disposition
 - des modifications matricielles ont été observées dans la fibre musculaire pathologique.

Or, le non respect des conditions de pH et d'osmolarité, la présence d'impuretés dans la glutaraldéhyde peuvent produire les mêmes aspects.

La microscopie électronique est un moyen inadapté pour l'étude de ces cas, où la nature artificielle des altérations morphologiques peut être discutée; seul un contrôle histoenzymologique donnerait quelque authenticité à de telles anomalies lorsqu'elles sont constatées au cours de désordres neuromusculaires.

b) Ce sont les images les plus "organisées" qui retiendront notre attention, c'est-à-dire une modification de l'aspect des crêtes et la présence d'inclusions intramitochondriales.

Les crêtes peuvent constituer des piles régulières et compactes au point de masquer l'existence d'une matrice mitochondriale; un de ces ensembles peut emplit la mitochondrie; si celle-ci est de grande taille, elle contiendra plusieurs ensembles de crêtes, distincts ou enchevêtrés. Les crêtes perdent volontiers leur rectitude pour devenir arquées, sinueuses ou s'enrouler concentriquement ainsi qu'on peut l'observer dans le myocarde, à l'état normal. Certaines incidences montrent, non pas les crêtes "tabulaires" habituelles, mais des crêtes tubulaires en zigzag, des crêtes tubulovésiculaires ou encore des crêtes prismatiques.

§ I - Parmi les inclusions, les inclusions "paracristallines" sont les plus fréquemment rencontrées. Elles siègent dans l'épaisseur des crêtes ou de l'enveloppe, c'est-à-dire toujours dans la chambre mitochondriale externe qu'elles distendent. Ce sont des inclusions allongées ayant une silhouette rectangulaire sur presque toutes les coupes (quel que soit, par conséquent, l'angle d'incidence). Sur les sections intéressant l'inclusion selon son grand axe, on voit un ou plusieurs jeux de quatre lignes sombres parallèles, d'une épaisseur approximative de 60 Angströms, distantes l'une de l'autre d'environ 60 Angströms.

L'ensemble est bordé par une membrane moins rectiligne que les "traits" constituant l'inclusion, siégeant en moyenne à 60, 70 Angströms de l'inclusion proprement dite. Sur d'autres

sections intéressant l'inclusion selon son grand axe (mais dans un plan vraisemblablement perpendiculaire au premier) on voit une série de lignes sombres parallèles et équidistantes.

Sur les coupes perpendiculaires au grand axe de l'inclusion, l'architecture est plus complexe, donnant à celle-ci un aspect "tissé" ("en galon"). On voit quatre ou huit lignes sombres réunies deux à deux par des lignes denses transversales, distantes de 150 à 200 Angströms et disposées en quinconce d'une rangée à la suivante; une rangée sur deux possède en outre une série de points denses alternant avec les cloisons transversales.

Pour certains auteurs, tels Price (1967b), les lignes denses vues sur les coupes longitudinales seraient constituées par une succession de points très rapprochés; Chou (1969) pense qu'il s'agit d'hélices filamenteuses. Sur les coupes transversales, Zintz (1966-1967) décrit, dans la trame du "galon" non pas des figures quadratiques mais des hexagones irréguliers; pour Chou (1969) les points denses vus sur les coupes transversales seraient des anneaux, alors que pour Sluga (1967) ce sont des carrés.

Mis à part ces points de détail, il existe une concordance absolue dans les descriptions de cette inclusion par Shy et Coll. (1966), Norris et Coll. (1966), Zintz (1966), Sluga et Coll. (1967), Van Wijngaarden et Coll. (1967), Price et Coll. (1967b), Gonatas (1967), d'Agostino et Coll. (1968), A.G. Engel et Coll. (1968), Schellens et Coll. (1969), Chou (1969), Mme Godet-Guillain et Coll. (1970), Fardeau (1970), Jérusalem et Coll. (1971), Benke et Coll. (1971), et Castaigne, Laplane, Fardeau et Coll. (1972).

Cette inclusion est observée dans des mitochondries de taille normale ou supérieure à la normale. L'enveloppe conserve toujours ses deux membranes mais les crêtes et la matrice sont diversement modifiées. Pour certaines mitochondries, de taille normale, la seule anomalie réside dans la présence d'une ou deux inclusions paracrystallines logées selon le grand axe de l'organelle; dans d'autres les crêtes sont extrêmement nombreuses et quelques unes d'entre elles abritent des inclusions; une autre catégorie de mitochondries, enfin, possède une matri-

ce claire et pas de crêtes reconnaissables mais parfois des spirales membranaires éparpillées entre les inclusions. C'est cette catégorie de mitochondries qui renferme le plus d'inclusions (on a pu en dénombrer une cinquantaine).

§ 2 - La variété d'inclusion la plus fréquemment rencontrée après l'inclusion paracristalline est une inclusion dense et ronde, à contenu homogène, de l'ordre du dixième de micron, siégeant dans la matrice.

Cette inclusion est dépourvue de membrane limitante; ses contours sont estompés. Shy et Coll. (1966), Godet-Guillain et Fardeau (1970), Fardeau (1970), Ketelsen et Coll. (1968) pensent que la structure de cette inclusion est finement granulaire alors que les autres auteurs, en particulier d'Agostino et Coll. (1968), Chou (1969), Schellens et Coll. (1969) la décrivent comme étant homogène. Pour Van Wijngaarden et Coll. (1967) enfin, ces inclusions ont parfois une forme irrégulière.

§ 3 - Des inclusions denses, larges, de forme géométrique (carré, rectangle, parallélépipède) amorphes ou présentant une discrète striation transversale ont été observées dans la chambre mitochondriale externe par Luft et Coll. (1962), Shafiq et Coll. (1967), A.G. Engel et Coll. (1968), Fisher et Danowski (1969), Fardeau (1970). Ces inclusions, larges et longues de plusieurs centaines d'Angströms occupent tout un segment de la mitochondrie (un des pôles ou la partie moyenne) lui conférant un curieux aspect ou se disposent en chapelet à l'intérieur de l'enveloppe. Luft et Coll. (1962) les auraient observées dans le sarcoplasme, à proximité d'agrégats mitochondriaux.

§ 4 - Fardeau, chez une malade de Garcin (1964) d'Agostino et Coll. (1968), Schellens et Ossentjuk (1969), ont observé, dans la matrice, des granulations denses qui, par leur taille et leur affinité pour le plomb, pourraient être des grains de glycogène.

- § 5 - Dans l'espace intra cristam de certaines mitochondries, Schellens et Coll. ont remarqué la présence de taches denses, de structure apparemment granulaire. Ils sont les seuls jusqu'ici à avoir décrit ce type d'inclusion.
- § 6 - L'inclusion en bâtonnet, opaque aux électrons par les techniques habituelles et revêtue d'une membrane décrite par d'Agostino et Coll. (1968) reste unique dans la pathologie musculaire, à notre connaissance de même que l'inclusion décrite par Gonatas (1967). Celui-ci rapporte que des mitochondries de taille normale, renferment dans leur matrice une substance très opaque, apparemment granulaire, abondante, qui déforme les crêtes et donne à la mitochondrie un aspect en labyrinthe.
- § 7 - Enfin, Luft et Coll. (1962) ont décrit une structure très curieuse, qui n'est pas sans rappeler le cristal du spermatozoïde de Testacelle (André - 1961) et pour laquelle ils ont retenu une origine mitochondriale. Il s'agit d'une formation cylindrique, de 5 microns ou plus de long, et de 0,3 à 0,5 micron de large, localisée dans le sarcoplasme. Elle est ouverte à ses extrémités et contient à sa partie moyenne une structure composée de doubles lamelles qui évoque une mitochondrie par son aspect et sa taille. La paroi de cette formation est constituée de 3 à 5 couches concentriques porteuses de granules de 80 Angströms répartis avec des périodicités de 100 - 130 - 170 et 190 Angströms. L'origine mitochondriale de cette structure est discutée (Toga et Coll. 1971).

CHAPITRE III

CONDITIONS PATHOLOGIQUES DANS LESQUELLES
CES ANOMALIES ONT ETE OBSERVEES

1. 0 2. 0 3. 0 4. 0 5. 0 6. 0 7. 0 8. 0 9. 0 10. 0 11. 0 12. 0 13. 0 14. 0 15. 0 16. 0 17. 0 18. 0 19. 0 20. 0 21. 0 22. 0 23. 0 24. 0 25. 0 26. 0 27. 0 28. 0 29. 0 30. 0 31. 0 32. 0 33. 0 34. 0 35. 0 36. 0 37. 0 38. 0 39. 0 40. 0 41. 0 42. 0 43. 0 44. 0 45. 0 46. 0 47. 0 48. 0 49. 0 50. 0 51. 0 52. 0 53. 0 54. 0 55. 0 56. 0 57. 0 58. 0 59. 0 60. 0 61. 0 62. 0 63. 0 64. 0 65. 0 66. 0 67. 0 68. 0 69. 0 70. 0 71. 0 72. 0 73. 0 74. 0 75. 0 76. 0 77. 0 78. 0 79. 0 80. 0 81. 0 82. 0 83. 0 84. 0 85. 0 86. 0 87. 0 88. 0 89. 0 90. 0 91. 0 92. 0 93. 0 94. 0 95. 0 96. 0 97. 0 98. 0 99. 0 100. 0

LE CADRE DES

"MITOCHONDRIAL MYOPATHIES" OU "MYOPATHIES AVEC ANOMALIES MITOCHONDRIALES"

Les anomalies mitochondriales décrites dans le chapitre précédent peuvent être rencontrées dans toutes les affections neuromusculaires et aucune ne revêt de caractère spécifique.

C'est ainsi que la diminution du nombre des mitochondries a été notée dans la "Central Core Disease" (W.K. Engel et Coll. - 1961), dans les "Target fibers" (Resnick et Coll. - 1967) ou au cours de l'intoxication expérimentale par l'émétine (Duane et Engel - 1968).

De même, la présence d'inclusions intramitochondriales, associées ou non à des anomalies de taille et de nombre et à des remaniements ultra-structuraux des mitochondries, a été relevée dans un grand nombre de cas tant d'atrophie neurogène que de dystrophie musculaire ou de polymyosite, où elles faisaient figure d'anomalie occasionnelle. Dans les dystrophies myotoniques, les neuromyopathies à la chloroquine et les myopathies thyroïdiennes, leur fréquence, mais en association avec d'autres lésions élémentaires, permet de dégager un groupe d'affections dans lequel leur rôle n'est sans doute pas négligeable. Enfin, dans une trentaine d'observations, les anomalies mitochondriales sont apparemment seules en cause.

Parmi ces observations, sur les vingt cas où l'étude histoenzymologique fut pratiquée, dix neuf montrèrent l'atteinte exclusive des fibres de type I, le vingtième (Spiro - 1970 a) n'ayant pu mettre en évidence la différenciation des fibres en types histo-

chimiques distincts. L'anomalie consiste donc en une accumulation de mitochondries anormales dans les fibres de type I; elle s'accompagne habituellement de la présence en quantité excessive de gouttelettes lipidiques et de grains de glycogène dans le sarcoplasma.

Les données cliniques permettent, en première approximation, de grouper les sujets porteurs de ces anomalies en trois familles :

I - Le premier groupe :

comprendrait les observations de Shy et Coll. ("megaconial myopathy" - 1964-1966), Coleman et Price et Coll. (1967), Hülsmann et Coll. (1967), Van Wijngaarden et Coll. (1967), Sluga et Coll. (1967), d'Agostino et Coll. (1968), Fisher et Coll. (1969), Bradley et Coll. (1969), Buscaino et Coll. (1970), W.K. Engel (1970), Hudgson (1971) qui ont trait à un déficit musculaire à prédominance proximale, avec amyotrophie, d'évolution lentement progressive.

Dans dix huit de ces cas, l'affection a débuté au cours des deux premières décades de la vie. Une fatigabilité anormale, des malaises et des myalgies à l'effort sont fréquemment allégués. En ce qui concerne les examens complémentaires, les enzymes musculaires sont normaux sauf pour les malades de Coleman et Coll. (1967) et de Hudgson (1971) où les taux sont légèrement élevés. Le métabolisme de base est souvent augmenté. Le dosage de l'acide lactique sérique, en ischémie, au cours d'une épreuve d'effort donne des résultats variables, y compris lors de dosages successifs pour un même malade; les malades de Sluga et Coll. (1967), de Buscaino et Coll. (1970) et de Price et Coll. (1967 b) n'ont pas d'élévation de la lactacidémie à l'effort; à l'opposé les sujets de Van Wijngaarden et Coll. (1967) et de W.K. Engel (1970) présentent des taux anormalement élevés. Toutefois les comparaisons s'avèrent difficiles car, bien souvent, les temps ne sont pas précisés ou bien des prélèvements précoces, particulièrement significatifs, n'ont pas été pratiqués.

Van Wijngaarden et Coll. (1967) et Hülsmann et Coll. (1967) ont mis en évidence un découplage incomplet des phosphorylations oxydatives dans les mitochondries du muscle anormal.

S'apparentent à ce groupe des observations un peu particulières :

- celle de Schellens et Coll. (1969) portant sur un sujet de 20 ans, incapable de soutenir une activité musculaire, même minime, sans éprouver des nausées et des douleurs musculaires. L'examen neurologique était normal, de même que l'électromyogramme et la lactacidémie d'effort, mais l'examen des fractions mitochondriales montrait un découplage incomplet des phosphorylations oxydatives.
- celle de Luft et Coll. (1962) qui présentait une malade de 35 ans affectée depuis l'enfance de manifestations d'hypermétabolisme : transpiration profuse, maigreur, polydipsie, polyphagie et où l'examen neurologique montrait une faiblesse musculaire généralisée avec hypotonie et aréflexie. L'inefficacité des antithyroïdiens, puis de la thyroïdectomie prouvait que l'élévation excessive du métabolisme de base (comprise entre + 78 % et + 270 %) n'était pas due à un dysfonctionnement thyroïdien. Les analyses biochimiques pratiquées sur les mitochondries isolées mettaient en évidence un découplage incomplet des phosphorylations oxydatives.

A cette observation il convient de joindre celle de Afifi et Coll. (1971-1972).

2 - Le second groupe :

plus homogène sur le plan clinique, réunirait dix sept cas de myopathie oculaire à évolution descendante (Zintz et Coll. - 1967) (Aubert et Coll. - 1968) (Ketelsen et Coll. - 1968) (Warter et Coll. - 1969) (Sluga et Coll. - 1970) (Alberca et Coll. - 1971) (Jérusalem et Coll. - 1971) (Olson et Coll. - 1972) (Castaigne, Laplane, Fardeau et Coll. - 1972).

L'examen histoenzymologique pratiqué dans les cas d'Olson et Coll. et de Castaigne, Laplane, Fardeau et Coll.

a montré une atteinte spécifique des fibres de type I. Quoique des foyers de désorganisation aient été signalés par Zintz (1966), par Aubert et Coll. et par Alberca et Coll. (qui ne précisent pas s'il s'agit ou non des fibres porteuses des anomalies mitochondriales) et quoique des fibres atrophiées aient été observées par M. Fardeau, les anomalies mitochondriales constituent, par leur nombre et leur diffusion, l'altération la plus marquante.

3 - Il faut en troisième lieu, ménager une place à part aux observations de Shy et Coll. ("pleoconial myopathy" - 1966) et de Spiro et Coll (1970 a) qui relatent chez des enfants ayant présenté des troubles du développement moteur, une voracité pour le sel, retrouvée dans la fratrie (Shy et Coll - 1966), et des épisodes de faiblesse musculaire, spontanément résolutifs, non reproductibles par les épreuves habituelles, ce qui les distingue des affections dyskaliémiques déjà connues (Resnick - 1965).

Des anomalies mitochondriales s'observent au cours d'une grande variété de désordres neuromusculaires; elles ne présentent alors qu'une des traductions morphologiques, souvent mineure, de l'affection.

Mais il existe des cas où l'anomalie, par sa diffusion dans le tissu musculaire, sa prédominance sur les autres lésions élémentaires, sa sélectivité pour un type de fibre, peut être considérée comme suffisante pour définir une formule lésionnelle particulière, quoique nous ne possédions pas encore d'explication physiopathologique des phénomènes. Ce sont ces cas que l'on peut désigner sous le terme de "myopathies avec anomalies mitochondriales" expression qui nous semble préférable à la formule anglo-saxonne de "mitochondrial myopathy".

- ? -

CHAPITRE IV

MATERIEL

~?~;~?~;~?~;~?~;~?~;~?~;

CAS N° I :
=====

Mademoiselle L..... Simone est admise dans le service du Professeur Villey, le 27 Novembre 1968.

Cette jeune femme de 32 ans vit avec ses parents, cultivateurs dans la Manche. Elle assure les tâches domestiques et, en outre, s'occupe de la bibliothèque municipale.

Depuis l'enfance, elle présente un ptosis bilatéral, d'apparition et d'évolution progressives : des photos prises à l'occasion de la première communion confirment l'existence, dès cette époque, de la ptose palpébrale.

En 1957, la malade a présenté une tuberculose pulmonaire, traitée à domicile puis en sanatorium, en 1959, à la suite d'une rechute.

C'est au décours de cette affection que la malade aurait commencé à maigrir régulièrement. La perte de poids n'est malheureusement pas chiffrée.

En 1962, Mademoiselle L..... a noté qu'elle éprouvait des difficultés à porter des charges lourdes. Puis en 1967, une gêne à la marche est apparue, dont la persistance et l'aggravation ont décidé la malade à consulter.

A son admission, la malade pèse 30 kilogrammes pour une taille de 1,56 mètre.

Le visage est émacié, peu expressif et peu mo-

bile. La voix est faible et nasonnée; la mastication est laborieuse; la langue n'est pas atrophiée; le réflexe vélopalatin est présent.

L'examen ophtalmologique, pratiqué par le Docteur Prudhommeaux, apporte des précisions sur l'atteinte oculaire : le ptosis est bilatéral et symétrique et, de même qu'il s'exagère au cours de la journée, il s'accroît au cours de l'examen. Des mouvements volontaires d'élévation palpébrale sont possibles; par ailleurs, existe une contraction compensatrice du frontal. Les globes oculaires sont fixés dans les orbites par une ophtalmoplégie bilatérale, totale pour l'élévation et l'adduction, partielle pour l'abduction et l'abaissement. Il n'y a pas de participation de la musculature oculaire intrinsèque. Il n'existe pas de lésions chorio-rétiniennes, pas de lésions de la cornée, ni du cristallin, acquises, récentes ou anciennes.

Mademoiselle L..... présente une hypoacousie bilatérale, séquelle des traitements par la streptomycine.

Au niveau des membres, l'amyotrophie est diffuse et très importante. La force musculaire est diminuée globalement avec une légère prédominance de l'atteinte aux membres supérieurs, l'abduction étant plus touchée que les autres mouvements. La diminution de force des fléchisseurs de la jambe sur la cuisse est plus marquée du côté droit. La marche se fait sans déhanchement. Il n'y a pas d'exagération du ballottement du pied ou de la main. Les muscles ont une consistance normale. Les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques; les réflexes cutanés sont normaux. Il n'y a pas de déficit de la sensibilité, à aucun mode, ni de la coordination motrice. Il n'y a pas de fasciculations, ni de myotonie. La contractilité idiomusculaire est conservée.

Le reste de l'examen apporte peu d'éléments nouveaux au diagnostic.

Les bruits du coeur sont réguliers, bien frappés, sans anomalie à l'auscultation. Le pouls est à 92 par minute et la tension artérielle est à 12,5/8.

Il n'existe pas de signes fonctionnels respiratoires; palpation, percussion et auscultation de la cage thoracique sont négatives.

L'examen des aires ganglionnaires et de l'abdomen ne montre rien de particulier.

L'appétit est très satisfaisant; il n'existe pas de soif anormale, ni de voracité pour les mets salés. La température est à 37°.

L'intelligence est normale.

Antécédents familiaux : il n'y a pas d'antécédents familiaux d'affections neuromusculaires. Les parents et les deux soeurs de la malade sont bien portants.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A) Dosages :

La numération et la formule sanguine sont normales. La vitesse de sédimentation globulaire n'est pas accélérée.

L'ionogramme sanguin est normal :

| | | | |
|-------------|---|-----|-------|
| - natrémie | : | 137 | mEq/l |
| - kaliémie | : | 4,7 | mEq/l |
| - chlorémie | : | 98 | mEq/l |

de même que le taux d'urée sanguine (0,29 g/l), la cholestérolémie (2,8 g/l) et la protidémie (72 g/l). A l'électrophorèse, les γ globulines sont normales.

La réaction de Bordet Wasserman et le test de Nelson sont négatifs.

Le taux des transaminases sériques est de 11 unités pour les S.G.O.T., de 22 unités pour les S.G.P.T. Celui de l'aldolase est de 3,8 unités et celui de la lactico-déshydrogénase totale est de 478 m U/ml (taux normal inférieur à 195 m U/ml).

Une étude du cycle glycémique montre que : à 7 heures, la glycémie est de 0,80 g/l, à 11 heures, elle est de 1,27 g/l.

L'élimination urinaire des hormones stéroïdiennes est de 3,5 mg par 24 heures pour les 17 cétostéroïdes, et de 7,2 mg par 24 heures pour les 17 hydroxystéroïdes.

Le réflexe achilléen est à 360 ms. La teneur sérique en iode est de 5,6 ~~µ~~ 100 ml. La fixation d'iode radioactif est de :

33 % à la 2ème heure

62 % à la 24ème heure.

B) Examens radiologiques et électriques :

Les radiographies du thorax et du crâne sont normales. Des tomographies pulmonaires montrent un nodule du sommet droit, séquelle de la tuberculose, et l'absence d'image thyroïdienne.

L'électrocardiogramme est normal.

L'examen électrique des muscles (Docteur Hamel) donne les renseignements suivants :

1) Electrodiagnostic :

La stimulation galvanique des muscles des quatre membres et de la face donne des réponses vives avec conservation de l'excitabilité par les chocs brefs.

2) Electromyogramme :

Les muscles suivants ont été explorés :

- paupière inférieure droite, trapèze supérieur gauche, biceps gauche, rhomboïde droit, deltoïde droit, jambier antérieur droit, quadriceps gauche.

Les tracés sont faits de potentiels brefs, de faible amplitude, s'enrichissant facilement à l'effort. Dans le quadriceps, l'orbiculaire des paupières et le deltoïde, il existe quelques images de sommation temporelle.

3) Conclusion :

Il s'agit d'un processus myogène retrouvé aux quatre membres, à la ceinture scapulaire et dans l'orbiculaire des paupières, plus avancé à la partie proximale des membres et à la face.

C) Un test pharmacologique à la néostigmine (Prostigmine *) s'est révélé négatif. Un traitement d'épreuve par l'ambenonium (Mytelase*) est resté sans effet.

Evolution :

En Septembre 1969, la malade revient quelques jours dans le service du Professeur Villey. Elle a du réduire son activité après une période d'asthénie pendant l'été. Le poids est identique. Les données de l'examen clinique sont sensiblement les mêmes qu'au mois de Novembre précédent, mise à part la découverte d'un petit nodule thyroïdien. Un traitement polyvitaminique est prescrit : Uteplex* et Adenyl* pendant quinze jours par mois alternent avec le "Plurimétavit* Allard".

Biopsies musculaires :

a) Matériel et méthodes :

Deux biopsies ont été pratiquées.

Au cours de la première, faite en Décembre 1968, sur le muscle deltoïde, deux fragments ont été prélevés. Le premier fragment a été inclus en paraffine après fixation par le formol à 10 % et les coupes ont été colorées par l'hémalum - éosine (Laboratoire du Docteur Rousselot). Le second fragment, destiné à l'examen au microscope électronique (Laboratoire du Docteur Izard) a subi la double fixation à froid par la glutaraldéhyde et le tétroxyde d'osmium; après déshydratation par l'alcool, les blocs ont été inclus dans l'épon. Les coupes fines ont été colorées par l'acétate d'uranyle à froid et le citrate de plomb, puis carbonées.

Pour le second prélèvement pratiqué sur le muscle jambier antérieur droit, en Décembre 1971, une étude histoenzymologique a en outre été possible grâce au concours du Docteur Fardeau (Laboratoire de microscopie électronique de la Salpêtrière). Le fragment a été congelé dans l'isopentane refroidi à -160°. Des coupes transversales sériées de 10 microns ont été colorées par l'hématéine - éosine, le trichrome modifié de Gomori et les techniques histoenzymologiques destinées à mettre en

évidence la succinodéshydrogénase, la NADH tétrazolum réductase, l' α -glycérophosphate déshydrogénase ménadione dénégative, la phosphorylase, l'ATPase myofibrillaire à pH 9,4 et après préincubation à pH 4,63 et 4,35. Une coloration par le P.A.S. et une coloration par le Noir Soudan ont été effectuées.

b) Résultats :

- A l'examen macroscopique, le muscle est de coloration normale.
- Dans les fragments de deltoïde inclus en paraffine, le seul fait remarquable est une augmentation du nombre des noyaux qui, sur les coupes longitudinales, se disposent en chaînes, non seulement à la périphérie, mais au centre de certaines fibres.
- L'examen en microscopie optique du second prélèvement (jambier antérieur) montre deux sortes d'anomalies sur les coupes colorées soit par l'hématéine - éosine, soit par le trichrome de Gomori.

1) d'une part, une inégalité de calibre entre les fibres avec un certain nombre de fibres de diamètre réduit, à contours en général anguleux, dispersées sans topographie particulière entre les fibres de calibre normal.

2) d'autre part, la présence dans certaines fibres de gros grains fuchsinophiles groupés en amas sous-sarcolemmiques ou éparpillés entre les myofibrilles.

Quelques fibres comportent en outre des "cytoplasmic bodies" sphériques très éosinophiles. Le nombre des noyaux des fibres musculaires est sensiblement normal; les centralisations nucléaires sont assez nombreuses.

Le tissu conjonctif endomysial et les vaisseaux ne sont pas modifiés.

- Les techniques histoenzymologiques révèlent :

1) une différenciation nette en deux types principaux de fibres musculaires, selon la classification de W.K. Engel (1962).

2) une prévalence numérique des fibres de type I sur les fibres de type II. Les premières représentent en effet 60 % environ du nombre total de fibres.

3) la présence d'anomalies uniquement sur des fibres de type I. La proportion de fibres présentant des réactions modifiées, par rapport à l'ensemble des fibres de type I est, pour une section donnée, comprise entre 10 et 20 %.

Sur les colorations utilisant la succinodéshydrogénase et la NADH tétrazolium réductase ces fibres comportent des zones périphériques très fortement positives qui correspondent aux amas fuchsinophiles notés avec le trichrome de Gomori. Ces mêmes amas sont vivement colorés par le P.A.S. et le réseau interne que cette coloration dessine dans les fibres est très contrasté.

Les fibres altérées sont les plus riches en gouttelettes soudanophiles. Les techniques histoenzymologiques permettent enfin de constater que la plupart des fibres atrophiées sont de type I.

Les fibres de type I sont donc électivement concernées. Elles comportent une quantité inhabituelle de matériel fuchsinophile; l'intensité des réactions oxydatives oriente vers une accumulation anormale des mitochondries.

- La microscopie électronique montre qu'il existe en effet des anomalies mitochondriales.

Certaines fibres, éparses, contiennent d'importants amas sous-sarcolemmiques de mitochondries, au sein desquels on voit de nombreuses granulations de glycogène et, de place en place, un globule lipidique.

Les mitochondries sont, pour la plupart, de forme et de taille normales. Elles renferment une quantité extraordinairement élevée de crêtes, souvent tubulaires, ou bien un petit nombre d'inclusions paracristallines disposées selon leur grand axe. Quelques mitochondries intermyofibrillaires, parallèles aux myofibrilles, abritent des inclusions paracristallines dans leur chambre mitochondriale externe. Les autres modifications ultrastructurales du muscle prélevé sont tout à fait minimales; on note quelques noyaux centralisés, de petits amas sous-sarcolemmiques de lipopigments et de rares figures myéliniques dans les espaces intermyofibrillaires.

- En résumé, les techniques histologiques de routine ont montré une prolifération en chaîne des noyaux de certaines fibres musculaires et une inégalité du calibre des fibres, réparties au hasard dans le tissu musculaire. Les techniques histoenzymologiques et la microscopie électronique ont mis en évidence une accumulation anormale, dans certaines fibres musculaires, de mitochondries modifiées dans leur structure. La distribution des fibres intéressées n'obéit à aucune systématisation topographique, mais toutes les fibres appartiennent au type I.

Madame P.... Louise est née le 15 Janvier 1921.

En 1949, lorsque Madame P....., affectée d'un ptosis bilatéral déjà ancien et d'une "faiblesse" qui l'a amenée à consulter deux ans auparavant, est hospitalisée, elle vient de mettre au monde, au terme d'un accouchement laborieux, son deuxième enfant.

Elle est d'une maigreur surprenante et le diagnostic retenu est celui d'affection hypothalamo-hypophysaire d'autant que le ptosis s'accompagne d'une limitation importante des mouvements des globes oculaires.

Dans les mois et les années qui suivent, le traitement par le Panphysex* prescrit à l'Hôpital est loin d'avoir des effets spectaculaires et le poids, de même que les forces se maintiennent à un niveau assez bas.

A la fin de l'année 1955, l'acuité visuelle baisse brusquement. Madame P.... consulte le Docteur Prudhommeaux qui découvre une cataracte bilatérale pathologique, sous-corticale antérieure, en cupule postérieure, avec des reflets polychromes. Une intervention est pratiquée en Février 1959 sur l'oeil droit, qui ne percevait plus que la lumière.

En Décembre 1960, Monsieur Prudhommeaux revoit la malade et constate une aggravation du ptosis : pour pratiquer l'examen ophtalmologique, il est nécessaire de soutenir la paupière de la malade. Parallèlement l'état général s'est détérioré et la maigreur s'est accentuée, en dépit des efforts du médecin-traitant.

En Novembre 1964, lorsque la malade est opérée de l'oeil gauche, elle pèse 33 kilogrammes.

Le poids va encore décliner, de même que la résistance, tandis que surviennent de multiples infections respiratoires.

Des troubles de la déglutition pour les grosses bouchées et même pour les liquides apparaissent, ainsi qu'une gêne à la mastication.

C'est dans ces circonstances que la malade est hospitalisée le 28 Avril 1969 (service du Professeur Valla).

A l'entrée, le poids est de 27 kilogrammes. La mobilité spontanée est conservée, mais tout effort musculaire est impossible. La marche se fait à pas lents, sans dandinement. L'équilibre est satisfaisant.

Le ptosis est bilatéral et symétrique, il ne varie pas au cours de la journée. Pour le compenser la malade rejète la tête en arrière et plisse le front. Les mouvements des globes oculaires sont très limités dans le sens horizontal et le regard vers le haut, un peu moins dans le regard vers le bas. Il n'y a pas de diplopie. Les pupilles sont égales et réagissent normalement.

Le visage est très maigre, les joues sont aplaties, les lèvres minces, les tempes creuses. Le faciès est figé. La malade a de la difficulté à gonfler les joues pour siffler ou souffler, lorsqu'elle rit il n'y a pas de relèvement des commissures labiales. La voix est à la fois nasonnée et éteinte.

Les muscles sterno-cléïdo mastoïdiens sont réduits à des bandelettes fines et dures; les omoplates sont décollées; les creux axillaires sont très profonds. Aux membres, la fonte musculaire est considérable; elle est plus marquée aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs et aux racines qu'aux extrémités.

La force musculaire est globalement diminuée.

Les réflexes ostéo-tendineux sont faibles mais symétriques. La coordination segmentaire est bonne.

Il n'y a pas de fasciculations, ni de myotonie.

Les réflexes idiomusculaires sont présents.

L'examen somatique permet de découvrir un nodule thyroïdien.

Le coeur est régulier, rapide, sans autre anomalie à l'auscultation. Le pouls est à 124/mn, la tension artérielle est à 12/7.

L'examen des aires ganglionnaires, de l'abdomen, de la cage thoracique est négatif.

Les téguments, les muqueuses et la pilosité sont normaux.

Antécédents personnels et familiaux : Madame P.... est ménopausée depuis l'âge de 45 ans.

Sa mère, décédée lorsque notre malade avait neuf mois, présentait un ptosis.

Les enfants de Madame P....., bien portants, âgés actuellement de 22 et 23 ans, n'ont pas été examinés; toutefois les personnes qui les ont rencontrés dans le service du Professeur Villey n'ont pas remarqué de ptose palpébrale.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

A) Dosages biologiques :

La numération sanguine montre une légère polyglobulie (5,1 millions d'hématies par mm³). La formule sanguine est normale ainsi que l'ionogramme sanguin:

| | | | |
|-------------|---|-------|-------|
| - natrémie | : | 136,9 | mEq/l |
| - kaliémie | : | 4,6 | mEq/l |
| - chlorémie | : | 105 | mEq/l |

de même que la glycémie (0,85 g/l), le taux d'urée sanguine (0,30 g/l), la cholestérolémie (2,80 g/l), la protidémie (77 g/l). A l'électrophorèse les γ globulines sont un peu basses (11 %).

La réaction de Bordet-Wasserman est négative.

Le taux sérique de lacticodéshydrogénase est modérément élevé : 319 U.I (normale inférieure ou égale à 195 U.I.),

Le taux sérique de l'aldolase est normal : 5,18 U.I.

La créatinurie est de 0,37 g/24 H.

L'élimination urinaire de gonadostimulines FSH est de 50 unités souris par 24 H.

La concentration d'iode sérique est de 8,9 μ /100 ml. La fixation d'iode radioactif est de :

41 % à la 2ème heure

71 % à la 24ème heure.

Il existe à la scintigraphie thyroïdienne, une plage arrondie fixant électivement l'iode.

B) Examens électriques et radiologiques.

L'examen électrique des muscles (Docteur Hamel) a donné les renseignements suivants :

1) Electrodiagnostic :

La stimulation galvanique des muscles des quatre membres et de la face donne des réponses vives avec conservation de l'excitabilité par les chocs brefs.

2) Electromyogramme :

Les muscles suivants ont été explorés : jambiers antérieurs, droit et gauche, premier interosseux dorsal droit, deltoïdes droit et gauche, lèvre inférieure.

Dans tous ces muscles, les tracés sont riches en comparaison de l'effort effectué, faits de potentiels brefs, de faible amplitude.

3) Conclusion :

Il s'agit d'un processus myogène diffus très avancé, touchant les quatre membres et la face.

- L'électrocardiogramme montre une tachycardie sinusale à 140.

- La radiographie pulmonaire est normale.

- L'examen radiologique de l'oesophage objective les troubles de la déglutition. La baryte ne passe dans l'oesophage que sous l'effet de la pesanteur. A plusieurs reprises il y a fausse route : le produit opacifie les voies aériennes jusqu'aux bronchioles, sans provoquer le réflexe de la toux. Une oesophagoscopie est demandée. Au cours de cet

examen, la malade fait un arrêt cardio-respiratoire. Réanimée, elle est mutée dans le service du Professeur Villey et placée sous assistance respiratoire.

Dans les jours qui suivent, une trachéotomie est pratiquée, au cours de laquelle on prélève le nodule thyroïdien et un fragment de muscle, pour étude en microscopie optique (Laboratoire d'Anatomie Pathologique du C.H.U. Docteur ROUSSELOT).

Le nodule thyroïdien est un adénome, sans signes d'hyperfonctionnement.

Dans le fragment musculaire, les fibres sont d'épaisseur normale et égale; on note seulement une très légère augmentation des noyaux sarcolemmiques.

La malade reste plusieurs mois hospitalisée; lorsqu'elle sort, à la fin du mois de Septembre 1969, elle pèse 32,900 kilogrammes. Elle reçoit du Durabolin* et du Magnantyl*.

En Novembre 1970, le poids de Madame P..... atteint 35 Kg 700 et il se maintient. Mais au mois d'Octobre 1971 survient une affection bronchopulmonaire. Madame P..... est hospitalisée par mesure de prudence.

Une seconde biopsie musculaire est faite, pour étude en microscopie optique et électronique. L'infection est jugulée en quelques jours et Madame P..... regagne son domicile.

En Janvier 1972, la malade est admise pour une nouvelle infection respiratoire. Elle décède au second jour d'hospitalisation. La vérification anatomique montre une bronchopneumonie bilatérale prédominant aux bases.

Le coeur, les reins, la rate sont très atrophiques. L'aspect macroscopique du tissu musculaire est normal; l'aspect histologique également, mise à part l'existence d'une discrète adipose interstitielle.

L'examen du système nerveux n'a pu être fait.

Biopsie musculaire

A) Matériel et méthodes :

Au cours de la seconde biopsie musculaire, pratiquée sur le muscle quadricipital droit, deux fragments ont été prélevés. L'un des fragments a été fixé dans le formol à 10 %, inclus en paraffine et coloré par l'hémalun - éosine (Laboratoire d'Anatomie Pathologique - C.H.U. - Docteur Mandard).

L'autre, destiné à l'étude en microscopie électronique a été traité selon la technique indiquée dans la première observation (laboratoire de Microscopie Electronique - C.H.U. - Dr J. Izard).

B) Résultats :

Les fibres musculaires striées ne présentent pas histologiquement d'atrophie nette; les lésions remarquables sont constituées par de petits foyers de nécrose acidophile grumeleuse interrompant généralement des fibres d'aspect normal. Certains de ces foyers de nécrose sont envahis par des cellules lymphocytaires, plasmocytaires et macronphagiques; et à leur voisinage, les noyaux du sarcolemme sont multipliés.

Conclusion : les amas grumeleux sont compatibles avec une accumulation de mitochondries.

L'étude au microscope électronique montre que parmi des fibres en tous points normales sont dispersées des fibres comportant un très grand nombre de mitochondries.

Dans ces fibres, les mitochondries occupent les emplacements habituels : sous-sarcolemmiques et intermyofibrillaires, mais leur nombre peut entraîner des distorsions de l'architecture habituelle; c'est ainsi qu'on peut observer la confluence de deux larges chaînes intermyofibrillaires ou la disparition complète des myofibrilles sur un territoire étendu de la fibre, en général proche du sarcolemme, au profit d'une grande collection de mitochondries.

Ces mitochondries présentent des anomalies de forme, de taille et de structure. On remarque des silhouettes curieuses : volumineux blocs bosselés, profils annulaires cir-

conscrivant un petit territoire sarcoplasmique, ou mitochondries allongées, renflées à leurs extrémités "en haltère". La taille de la plupart des profils mitochondriaux est dans les limites de la normale, cependant, on note de très petits profils ainsi que quelques profils géants.

La majorité des mitochondries contient des crêtes nombreuses, tassées les unes contre les autres, souvent curvilignes; les aspects tubulovésiculaires ne sont pas rares. D'autres mitochondries sont très pauvres en crêtes; la matrice est alors très claire. On trouve des inclusions dans les deux types de mitochondries; ces inclusions, logées dans la chambre mitochondriale externe, sont de type paracristallin.

En rapport avec ces mitochondries, on observe des lacunes arrondies dont la nature peut être discutée : dilatations du réticulum sarcoplasmique ou, plus vraisemblablement, gouttelettes lipidiques.

Par ailleurs, la quantité de glycogène contenue dans les fibres anormales semble augmentée. Dans les myofibrilles, les grains de glycogène restent rares et conservent leur disposition en colonne, mais entre les myofibrilles et sous le sarcolemme, le nombre des grains est considérable; ils constituent la "toile de fond" des amas mitochondriaux s'insinuant dans chaque interstice sarcoplasmique laissé libre.

L'ultrastructure des fibres à anomalies mitochondriales est normale par ailleurs; toutefois, exceptionnellement, on a observé des bavures de la strie Z ou une perte localisée de la striation transversale.

Quelques cellules satellites ont été rencontrées dans la préparation; la plupart étaient très sombres avec un cytoplasme réduit.

Les noyaux dans ces fibres anormales étaient souvent ovoïdes avec un volumineux nucléole, parfois centralisés; dans leur voisinage on pouvait trouver de petits amas de lipofuchsine.

Deux fibres, enfin, comportaient sous leur membrane plasmique, des amas de tubules de 700/800 Angströms environ de diamètre externe. L'un d'eux présentait des

rapports étroits avec une longue mitochondrie sous-sarcolemmique.

Plusieurs plaques motrices étaient présentes dans les fragments prélevés; l'une d'elles appartenait à une fibre anormale. Les terminaisons nerveuses étaient riches en vésicules synaptiques et contenaient des mitochondries d'aspect normal, l'appareil sous-neural était bien développé et la sole sous-sarcoplasmique était riche en mitochondries et en grains de glycogène.

C) Résumé de l'étude morphologique :

La présence de chaînes nucléaires et d'amas granuleux dans le sarcoplasme, volontiers sous-sarcolemmiques, sont les seules anomalies relevées dans le prélèvement par l'examen en microscopie optique.

Il n'y a pas de distribution particulière des fibres lésées.

L'étude en microscopie électronique affirme la nature mitochondriale des amas de granulations et montre des altérations structurales dans les mitochondries.

Il n'a pas été possible de préciser si les altérations touchaient un type particulier de fibre musculaire.

CRITIQUE DES OBSERVATIONS ;

=====

Les signes cliniques et l'évolution de nos deux cas sont ceux de la myopathie oculaire, telle que Kiloh et Nevin l'ont définie en 1951. Le ptosis est la première en date des manifestations. Il est familial dans le cas N° 2; ce caractère serait retrouvé dans 50 % des cas de myopathie oculaire pour Manigand et Coll. (1969). Apparu dans l'enfance sans attirer l'attention des malades ou de leurs proches, le ptosis a progressé insidieusement. De même, les paralysies oculaires se sont développées sans entraîner de gêne fonctionnelle, en particulier de diplopie.

A l'atteinte majeure de la mobilité oculaire extrinsèque s'oppose l'intégrité de la musculature intrinsèque.

Chez nos deux malades, au bout d'une vingtaine d'années, le tableau clinique s'est complété par l'apparition d'une diminution globale de la force musculaire avec amyotrophie, intéressant le squelette et le carrefour pharyngo-laryngé, sans autre signe neurologique.

L'examen électrique des muscles pratiqué à ce stade a montré une atteinte myotone. Les dosages sériques des enzymes musculaires ont donné des résultats dissociés : certaines enzymes (transaminase, aldolase) étaient à un taux normal alors que la lactico-déshydrogénase était élevée. Cette dissociation est retrouvée dans la littérature (Castaigne, Laplane, Fardeau et Coll. - 1972). Dans la myopathie oculaire, tous les dosages enzymatiques dans le sérum peuvent être normaux (Serratrice et Roux - 1968) (Walton - 1969).

Une évolution "descendante" ou "extensive" de la myopathie oculaire, comme chez nos deux malades, a été retrouvée par Kiloh et Nevin (observations N° 1, 2 et même 3) par Madame Jarlot dans sa thèse (observation N° 12) par Lees et Liversedge (1962) qui la nomment "descending ocular myopathy" par Victor et Coll. (1962) par Géraud et Coll. (1962) par Gauthier et Cambier (1964) par Aubert et Coll. (1968) par Stucchi et Coll. (1969) par Arnould et Coll. (1969) par Warter et Coll. (1969) par Mapora et Coll. (1969).

Les épisodes d'asthénie relevés chez notre seconde malade sont atypiques, cependant Boudin et Coll. (1960) les mentionnent dans deux de leurs observations.

Une cataracte pathologique est également inhabituelle; toutefois J. Lapresle et Madame Jarlot (1959) ont trouvé des anomalies cristalliniennes analogues à celles qu'on observe au cours de la maladie de Steinert chez un de leurs malades porteur d'une myopathie oculaire.

Parmi les affections myogènes, l'hypothèse d'une dystrophie facio-scapulo-humérale peut être écartée rapidement, puisque les signes d'atteinte de la face et de la ceinture scapulaire sont postérieurs aux signes oculaires. On peut également éliminer le diagnostic de dystrophie myotonique malgré la présence dans le second cas d'une cataracte pathologique, sur l'absence de signes, cliniques et électriques, de myotonie, et aussi l'absence de troubles endocriniens et psychiques.

L'hypothèse d'une myasthénie, soulevée devant la distribution de l'atteinte musculaire, avec début aux muscles oculo-moteurs et, pour notre première malade, la variabilité du ptosis au cours de la journée, achoppait sur les résultats de l'examen électrique du muscle et du nerf. L'absence d'hypertrophie thymique, l'apparition très précoce des manifestations, l'atteinte longtemps isolée des muscles moteurs de l'oeil ainsi que, dans le premier cas, la négativité du test à la néostigmine et du traitement d'épreuve par l'ambenonium, étaient autant d'indices peu favorables au diagnostic de myasthénie.

Les affections neurogènes doivent être également envisagées.

Dans notre deuxième cas, le diagnostic initialement porté fût celui d'affection hypothalamo-hypophysaire; de fait, à des signes oculaires s'associaient une maigreur et un état de faiblesse impressionnants.

La notion d'un retour de couches et l'absence de réponse au traitement substitutif semblent, rétrospectivement, incompatibles avec ce diagnostic qui fut rectifié au cours de la seconde hospitalisation.

L'hypothèse d'une ophtalmoplégie nucléaire progressive avec amyotrophie spinale doit également être examinée. Contre elle plaident l'absence de signes neurologiques autres que l'amyotrophie et le déficit musculaire, les caractères de l'électromyogramme et surtout les données histologiques, qui permirent à Kiloh et Nevin d'individualiser la myopathie oculaire. Ces derniers, en 1951, ainsi que Beckett et Netsky en 1953, Schwartz et Liu en 1954, Nicolaissen et Brodal en 1959 ont mis en évidence dans des fragments de muscles oculomoteurs fixes et inclus selon les techniques habituelles en microscopie optique, d'importantes altérations très évocatrices d'un processus myogène et dystrophique. Chez nos deux malades, les altérations apparaissent beaucoup plus discrètes (le prélèvement, il est vrai, a été pratiqué sur un muscle squelettique). Elles se caractérisent par la présence de fibres de diamètre réduit, dispersées sans ordre parmi des fibres de diamètre normal. Les noyaux des cellules musculaires striées squelettiques ont tendance à se disposer en chaînettes; ils sont parfois centralisés; cependant la proportion des noyaux centralisés par rapport au nombre total de noyaux permet d'écarter l'hypothèse d'une myopathie centronucléaire (Ortiz de Zarate et Coll. - 1970).

En microscopie électronique, la présence de mitochondries de grande taille, à architecture remaniée, renfermant des inclusions paracrystallines dans la chambre mitochondriale externe, telle que nous l'avons relevée chez nos deux malades, a été observée dans le même contexte clinique par Zintz et Villiger (1967), par Sluga et Coll. (1967) par Jérusalem et Coll. (1971) et par Castaigne, Laplane, Fardeau et Coll. (1972). Alberca et Coll. (1971) ont observé deux cas familiaux avec, au premier plan des lésions ultrastructurales, des anomalies mitochondriales sans présence d'inclusions.

L'étude histoenzymologique du muscle de notre première malade a permis de déceler l'anomalie mitochondriale au microscope optique. Elle a montré l'existence de gros grains fuchsinophiles groupés en amas sous-sarcolemmiques ou éparpillés entre les myofibrilles; ces amas correspondent à des régions riches en enzymes oxydatives et en glycogène; les fibres porteuses de ces anomalies sont toutes de type I. Cette même étude pratiquée antérieurement dans les cas de Olson et Coll. et de Castaigne, Laplane, Fardeau et Coll. a donné les mêmes résultats.

Les caractères morphologiques que nous venons de rappeler sont ceux que l'on observe dans les "myopathies avec anomalies mitochondriales localisées au fibres de type I".

CONCLUSION : =====

Les deux observations que nous venons de rapporter s'insèrent dans le groupe cliniquement homogène des myopathies oculaires à évolution descendante. Elles se caractérisent histologiquement par la présence de très nombreuses anomalies mitochondriales dans les fibres de type I, ce qui les apparente aux "myopathies avec anomalies mitochondriales localisées aux fibres de type I".

- 46 -

CHAPITRE V

DISCUSSION

~ ~ ~ ~ ~

La nature et la signification des remaniements mitochondriaux ont, depuis plus de dix ans, fait l'objet de nombreuses discussions.

NATURE CHIMIQUE DES INCLUSIONS :

=====

Les premières inclusions mitochondriales de type paracrystallin observées en pathologie humaine furent considérées soit comme des lipoprotéines (Jézéquel - 1959, Thiery et Caroli - 1962) soit comme des phospholipides cristallisés (Haust - 1968). En ce qui concerne le muscle pathologique, les auteurs supposaient que les inclusions paracrystallines étaient de nature protéique alors que les inclusions rondes et denses de la matrice étaient tenues pour des lipides.

Sluga et Monneron (1970) ont récemment apporté les preuves de la validité de la première hypothèse en soumettant à des digestions enzymatiques des coupes ultrafines de tissu fixé et inclus selon les techniques habituelles. Elles ont montré que les inclusions paracrystallines, et non les membranes mitochondriales, étaient rapidement hydrolysées par la pronase. Mais le procédé (Monneron et Bernhard - 1966) applicable à la détection de protéines et de glucides ne l'est pas pour les lipides, fortement liés à l'acide osmique. De même l'emploi de solvants des lipides, tel que l'ont préconisé Ashworth et Coll. (1966) n'est d'aucun secours dans ces recherches puisque les solvants doivent être mis en présence du tissu soit avant, soit juste après la postfixation par l'acide osmique.

La nature des autres inclusions mitochondriales reste inconnue actuellement.

SIGNIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE DES INCLUSIONS MITOCHONDRIALES : =====

Avant de considérer les remaniements mitochondriaux observés dans le muscle squelettique en général dans des conditions normales ou expérimentales et en pathologie, et les interprétations qu'on peut en donner, il nous a paru intéressant de tenter de rapprocher des remaniements décrits au chapitre II les modifications mitochondriales présentes dans d'autres matériels, placés dans des conditions variées.

Un grand nombre d'inclusions mitochondriales figurent dans la littérature; nous avons retenu celles qui présentaient une parenté morphologique avec les anomalies des mitochondries musculaires et celles qui avaient été observées dans un contexte physiologique ou biochimique précis. Même ainsi limité, notre travail ne prétend pas être exhaustif.

I - Inclusions ayant une parenté morphologique avec les inclusions des mitochondries musculaires.

Ces inclusions offrent :

- soit une parenté d'aspect,
- soit une parenté de siège.

A) Parenté d'aspect :

- avec les inclusions paracrystallines (décrites aux paragraphes I et 3 du chapitre II)

On a observé des inclusions paracrystallines formées de lamelles, de filaments, de points régulièrement disposés dans :

- des hépatocytes humains (tableau I); elles étaient toutes identiques.
- d'autres matériels que les hépatocytes humains (tableau II).

Aucune ne siègeait dans la chambre mitochondriale externe.

- avec les inclusions denses, homogènes ou granulaires, dépourvues de membrane limitante, siégeant dans la matrice (chapitre II § 2) ou dans la chambre mitochondriale externe (chapitre II § 5).

On trouve des aspects voisins dans des matériels différents du muscle; le tableau III les présente avec quelques indications sur leurs caractères différentiels.

- le muscle n'est pas le seul tissu dans lequel on ait décelé la présence de glycogène intramitochondrial. Des constatations analogues, avec test de digestion salivaire à l'appui, ont été faites dans une tumeur de la parotide chez l'Homme (Tandler et Shinkey et Coll. - 1964), dans la rétine du Rat (Ishikawa et Coll. - 1965) et dans divers tissus d'un serpent, *Elaphe Quadrivirgata* (Yamamoto et Coll. - 1969).
- l'inclusion en bâton, dense, limitée par une membrane, décrite par d'Agostino et Coll. (1968) évoque le "corpus intracristallin" de Frei et Sheldon (1961), tandis que celle décrite par Gonatas (1967) évoque l'inclusion glomérulée observée dans l'épithélium intestinal et parfois aussi le rein de Serpent, inclusion constituée de formations tubulaires pelotonnées sur elles-mêmes (Yamamoto et Coll. - 1969).

B) Parenté de siège :

Dans la chambre mitochondriale externe siègent, hormis les inclusions déjà citées :

1) des microcylindres d'environ 300 Angströms de diamètre, constitués de filaments de 80 Angströms de largeur (Hwai San Lin - 1965).

2) des inclusions spiralées comme en ont décrites Mugnaini (1964 b) dans les cellules gliales du Rat et du Chat, Porta (1965) et Iseri (1966) après ingestion d'éthanol, dans le foie de Rat, et Svoboda et Higginson (1964) dans le même matériel après carence protéique.

Peuvent siéger dans la matrice, outre les inclusions déjà citées :

1) des points groupés en figures complexes (fests, anneaux, pentagones centrés) dont la revue est faite dans le tableau IV.

2) des inclusions faites de filaments enroulés en spires très serrées comme en ont vues Sternlieb dans le foie humain au cours de la maladie de Wilson (1968) et Battiforra et Coll. dans le rein de Rat (1966).

3) des formations très denses, en anneau ou en cocarde, souvent accolées à une crête, décrites dans le foie de Rat par Reynolds après intoxication par le tétrachlorure de carbone (1965) et par Greenawalt et Coll. après accumulation de calcium par des mitochondries isolées (1964).

4) des inclusions à striation transversale comme celles trouvées dans l'épithélium intestinal d'Elaphe Quadri-virgata ou des inclusions voisines par leur aspect (dites en "empreinte digitale") présentes dans le tube urinifère du même serpent (Yamamoto et Coll. - 1969).

5) des inclusions en "nipe-line" comparables aux microcylindres décrits dans la chambre mitochondriale externe par Hwai-San-Lin (1965) et dont la présence dans la matrice du tube urinifère d'E.Q. est rapportée par Kurosumi et Coll. (1966) et par Yamamoto et Coll. (1969).

TABLEAU I

Inclusions paracrystallines
observées dans la matrice mitochondriale d'Hépatocytes humains
(identiques entre elles)

=====

| CIRCONSTANCES DE SURVENUE | AUTEURS | ANNEE |
|---|--|--|
| en l'absence de toute affection cliniquement et biologiquement décelable. | REPPART ET COLL.
DAVID
MUGNAINI
ROTH, TRUMP et
SMUCKLER
WILLS
ANCLA ET COLL. | 1963
1964
1964 a

1964
1965
1966 |
| éthylisme chronique | MUGNAINI
SVOBODA ET MANNING
ANCLA ET COLL.
RUBIN ET LIEBER
OUDEA ET COLL. | 1964 a
1964
1966
1967
1968 |
| hépatite épidémique | JEZEQUEL
RUFFOLO ET COLL.
SPYCHER ET COLL. | 1959
1967
1968 |
| maladie de Dubin-Johnson | MINIO ET COLL.
RUFFOLO ET COLL. | 1965-1967
1967 |
| maladie de Rotor | MOLBERT ET COLL.
MINIO ET COLL. | 1966
1967 |
| maladie de Gilbert | MINIO ET COLL.
FELDMANN ET COLL. | 1967
1968 |
| divers cas de cholestase | EKHOLM ET EDLUND
JEZEQUEL
SPYCHER ET COLL. | 1958
1959
1968 |
| amylose hépatique primaire | THIERY ET CAROLI | 1962 |

TABLEAU I
suite

| CIRCONSTANCES DE SURVENUE | AUTEURS | ANNEE |
|----------------------------------|---|--------------|
| diabète sucré | LAGUENS ET COLL.
SVOBODA ET MANNING
(cité dans la discussion) | 1963
1964 |
| léptospirose | SANDBORN ET COLL. | 1966 |
| intoxication par les amanites | PANNER ET COLL. | 1969 |
| stéatose hépatique | ROUILLER | 1963 |
| porphyrie hépatique | JEAN ET COLL. | 1968 |
| hyperlipidémie essentielle | ANCLA ET COLL. | 1966 |
| ictère au Largactyl * | SPYCHER ET COLL. | 1968 |
| ictère au Diabinèse * | REICHEL ET COLL. | 1960 |
| hépatome | SVOBODA ET MANNING
(cité dans la discussion) | 1964 |
| mucopolysaccharidose | HAUST | 1968 |
| saturnisme | SPYCHER ET COLL. | 1968 |
| traitement par l'acide nicotique | BAGGENSTOSS ET COLL. | 1967 |
| maladie de Wilson | STERNLIEB | 1968 |
| lupus érythémateux disséminé | SPYCHER ET COLL. | 1968 |
| méningite à pneumocoque | SPYCHER ET COLL. | 1968 |

TABLEAU II

Inclusions paracrystallines
observées dans la matrice mitochondriale de matériels autres
que les hépatocytes humains

=====

| ESPECE | CONDITIONS | TISSU OU CELLULE | AUTEUR | ANNEE |
|--------|---|--|---------------------------------|-------|
| RAT | normales | anse de Henlé | SUZUKI et MOSTOFI | 1967 |
| | normales | tissu interstitiel de la médullaire rénale | OSVALDO et Coll. | 1966 |
| | normales | graisse brune (nouveau-né) | NAPOLITANO et Coll. | 1958 |
| | normales | placenta | OLLERICH | 1968 |
| | intoxication par l'ammonium | foie | DAVID et KETTLER | 1961 |
| | administration de solvants utilisés dans l'industrie pharmaceutique | rein | WILLIAMS | 1967 |
| | administration d'antithyroïdiens | foie | FUJITA et Coll. | 1964 |
| | thyrotoxicose expérimentale | foie | GREENAWALT et Coll. | 1962 |
| SOURIS | normales | graisse brune (nouveau-né) | NAPOLITANO et Coll. | 1958 |
| | amylose expérimentale | foie | THIERRY et Coll. | 1962 |
| CHIEN | normales (chien errant) | foie | STEIN cité par RUFFOLO et Coll. | 1967 |
| | choc hypovolémique | foie | BLAIR et Col. | 1968 |
| PORC | intoxication par le plomb | foie | WATRACH | 1964 |

TABLEAU II

Suite

| ESPECE | CONDITIONS | TISSU OU CELLULE | AUTEUR | ANNEE |
|---|-------------|---|--|------------------|
| HAMSTER | normales | cortex surrénal | DE ROBERTIS
et Coll. | 1958 |
| CHAUVE-
SOURIS | hibernation | foie | COSSEL et
Coll. | 1964 |
| GRENOUILLE | jeûne | rein | KARNOVSKY | 1963 |
| SERPENT
(Elaphe
Quadrivir-
gata) | normales | tube urinifère et
épithélium intes-
tinal | KUROSUMI
et Coll.

YAMAMOTO
et Coll. | 1966

1969 |

TABLEAU III

Grosses inclusions arrondies, denses, sans membrane limitante,
présentes dans la matrice
ou la chambre mitochondriale externe (CME)

=====

| TAILLE | SIEGE | CARACTERE PARTICULIER | MATERIEL | AUTEUR | ANNEE |
|-------------------------------|---------|---|---|--|--------------|
| lumineuse | matrice | parfois centre clair | foie humain
M.de Wilson | STERNLIEB | 1968 |
| supérieure
1500 Å | matrice | structure lamellaire | foie humain
alcoolisme
chronique | SVOBODA
et MANNING | 1964 |
| lumineuse | matrice | structure finement gra-
nulaire
forme très irrégulière | foie rat
intoxication
par éthioni-
ne | MINICK et
Coll.
WOOD | 1965
1965 |
| variable
jusqu'à
1000 Å | matrice | structure granulaire;
densité variable d'u-
ne inclusion à une
autre; forme parfois
irrégulière | tube urini-
fère
serpent | KUROSUMI
et Coll.
YAMAMOTO
et Coll. | 1966
1969 |
| 100-
400 Å | C.M.E. | | épi. de re-
vêtement
estomac et
intestin
souris | HONJIN
et Coll. | 1965 |
| lumineuse | C.M.E. | structure très fine-
ment granulaire | épi. intes-
tinal de
serpent | YAMAMOTO
et Coll. | 1969 |
| 100-
600 Å | C.M.E. | | épi. duodé-
nal
rat
administra-
tion de fer
per os | OKI et
Coll. | 1965 |

TABLEAU IV

Points groupés en figures complexes
siégeant dans la matrice mitochondriale
d'hépatocytes humains

=====

| CIRCONSTANCES DE SURVENUE | AUTEURS | ANNEE |
|----------------------------|-------------------|-------|
| Maladie de Dubin-Johnson | MINIO ET COLL. | 1965 |
| | RUFFOLO ET COLL. | 1967 |
| Maladie de Gilbert | FELDMANN ET COLL. | 1968 |
| Amylose hépatique primaire | OUDEA ET COLL. | 1967 |

II - D'autres inclusions présentent des corrélations intéressantes avec des données physiologiques ou biochimiques.

A) C'est ainsi qu'au cours de la gamétogénèse de profonds remaniements se font jour dans la structure habituelle des mitochondries.

I) Ovogénèse :

Au cours de l'ovogénèse dans la glande hermaphrodite de la Planorbe, Favard et Carasso (1958) ont observé la transformation de mitochondries en plaquettes vitellines. Les crêtes s'estompent ou se réorganisent concentriquement à partir de la périphérie de l'organite. Dans la matrice apparaissent des granules de 60 Angströms de diamètre, dispersés ou en petits agrégats dont l'arrangement régulier rappelle celui d'un cristal. Les mitochondries ainsi transformées augmentent considérablement de volume et deviennent de jeunes plaquettes vitellines.

Dans l'ovocyte de Grenouille (*Rana Catesbeiana*) Masover (1971) décompose la transformation des mitochondries en cinq étapes. Au stade II la mitochondrie présente dans sa matrice un cornusculé sphérique constitué d'un matériel granulofibrillaire en réseau enchevêtré. Au stade IV on note dans les crêtes dilatées la présence d'un matériel granulofibrillaire sans ordre apparent. Au stade V la mitochondrie renferme une inclusion paracristalline dans une crête dilatée. Cette image a également été décrite par Ward (1962) sur *Rana Piniens*.

Au cours de l'ovogénèse chez la Souris (Wischnitzer - 1967) et chez le Cobaye (Anderson et Coll. - 1960), (Adams et Coll. - 1964) des modifications structurales, de moindre importance, sont également observées : formation de piles de membranes dans la matrice (les crêtes nourriraient constituer cette structure lamellaire) ou dilatation des crêtes qui abritent un matériel fibrillaire.

En résumé, dans les espèces où la vitellogénèse est importante, on assiste à de profondes transformations des mitochondries des ovocytes.

2) Spermatogénèse :

Il faut, selon J. André, distinguer deux catégories de remaniements mitochondriaux :

Chez les Vertébrés, les Mollusques bivalves, les Oursins et les Annelides, les crêtes sont modifiées à des degrés divers, pouvant devenir concentriques, rayonnantes, ondulées, anastomosées. Les chondriosomes peuvent donner naissance à un Nebenkern (pas chez les Vertébrés) mais l'enveloppe, la matrice et les espaces intermembranaires restent reconnaissables.

Chez les Insectes, les Gastéropodes, les Scorpions, il apparaît un plan d'architecture complètement nouveau, variable selon des groupes d'animaux. Les éléments habituels : enveloppe, crêtes, matrice, disparaissent au cours d'une véritable métamorphose après être passés par des stades intermédiaires comparables au stade terminal du groupe précédent. Généralement, l'un des composants de la nouvelle architecture est doué d'une structure périodique. Les transformations observées sont réversibles.

"Ces modifications ne correspondent pas à une dégénérescence mais au contraire à une spécialisation en rapport avec la fonction du spermatozoïde. L'état de concentration dans lequel elle se trouve pose alors le problème de l'efficacité de la machinerie enzymatique respiratoire".

Après avoir souligné que des mesures précises sur le pouvoir oxydatif des spermatozoïdes in situ n'ont pas été faites, J. André ajoute : "il y a lieu de penser que la configuration nouvelle établie dans les spermatozoïdes ne puisse permettre la phosphorylation oxydative selon le fonctionnement qu'on lui prête actuellement..... C'est probablement vers un ralentissement que tendent ces modifications".

- B) Il est probable que des différences physiologiques et/ou métaboliques jouent un rôle dans l'apparition d'inclusions mitochondriales : un grand nombre d'observations ont trait à certaines espèces (Rat, Souris) alors que d'autres tout aussi communes (Cobaye) ne sont pas mentionnées dans la littérature. Elaphe Quadrivirgata, sujet exceptionnel pour l'étude des

anomalies mitochondriales ne présente pas moins de neuf types différents d'inclusions; malheureusement aucune particularité physiologique ou métabolique n'a été mise en avant pour expliquer ce trait particulier.

Dans certains cas de pathologie humaine ou expérimentale, nous disposons de données biochimiques précises autorisant une tentative de corrélation.

- - Dans l'intoxication expérimentale par l'éthionine, deux équipes (Minick et Coll. - 1965 et Wood - 1965) ont décrit des inclusions mitochondriales denses, de forme irrégulière, finement granulaires, siégeant dans la matrice. Dans cette intoxication, l'ATP cellulaire diminue dès la première heure pour atteindre une valeur minimum au bout de deux heures (Farber citant un travail de Villa Trevino et Coll. - 1963). Neubert et Maibauer (1959) ont noté de façon inconstante un découplage des phosphorylations oxydatives; mais les résultats donnés par ces auteurs ne sont pas exempts de critique puisque leur observation n'était pas échelonnée dans le temps.

- - Dans l'intoxication par le tétrachlorure de carbone, Reynolds (1965) chez des animaux sacrifiés au bout de 16, 20 et 24 heures, a observé des masses denses siégeant dans la matrice mitochondriale, en rapport avec les crêtes ou la membrane interne de l'enveloppe. Initialement le tétrachlorure de carbone déprime la synthèse protéique; 16 heures après l'administration du toxique, Reynolds et Coll. - (1962) décèlent une baisse de l'oxydation du succinate, de l'octanoate, du glutamate, du β hydroxybutyrate ainsi que du couplage des phosphorylations oxydatives pour tous ces substrats. Rouiller (1963) rapporte une baisse des phosphorylations oxydatives au bout de 20 heures; Blume et Coll. (1962) constatent une baisse du rapport P/O après la 8ème heure d'expérimentation, bien que les proportions de tétrachlorure de carbone et d'huile minérale soient différentes de celles utilisées par Reynolds et Coll. (1962). Neubert et Maibauer (1959) trouvent que le couplage reste étroit; toutefois les mêmes réserves que pour l'intoxication par l'éthionine peuvent être faites sur leur travail.

- - Dans les affections avec élévation de la bilirubine on relève, chez l'Homme, la présence d'inclusions paracrystallines dans la matrice (se rapporter au tableau I) et chez le Rat un arrangement des crêtes en piles régulières. On a tenté d'établir des corrélations entre ces remaniements et des anomalies de la respiration ou des phosphorylations oxydatives comme l'avaient suggéré Ekholm et Edlund en 1958.

De fait, une action découplante de la bilirubine libre avait été mise en évidence in vitro sur les mitochondries de foie de Rat par Zetterström et Coll. (1956). Mais Schenker, Mac Candless et Wittgenstein (1966), opérant sur des Rats et des Cobayes ont montré que des taux supérieurs à ceux employés in vitro n'avaient pas d'effet sur le rapport P/O in vivo dans les hépatocytes.

Ces données biochimiques appuient la conclusion de Carruthers et Steiner (1962) : après ligature de la voie biliaire principale chez le Rat, les inclusions sont trouvées avec un maximum de fréquence en fin d'expérience alors que le taux de bilirubine est redevenu bas.

- - En ce qui concerne l'alcool, on sait que chez l'Homme l'éthylisme chronique peut donner lieu à l'apparition d'inclusions paracrystallines dans la matrice mitochondriale (se rapporter au tableau I); chez le Rat, l'ingestion répétée d'alcool s'accompagne de la présence d'inclusions spiralées dans la chambre mitochondriale externe. D'un point de vue biochimique l'ingestion prolongée d'alcool diminue l'oxydation du pyruvate par les mitochondries hépatiques (Rubin - 1967, Lieber cité par Iseri - 1966, et Sternlieb - 1968, Svoboda et Manning - 1964, Kiessling et Tilander - 1963), mais non pas par les mitochondries cérébrales (Kiessling et Tilander 1963). L'oxydation des acides gras est basse dans le tissu hépatique mais les phosphorylations oxydatives ne sont pas affectées. Selon Svoboda et Manning (1964), la quantité cellulaire d'alcool déshydrogénase est diminuée.

- - Au cours des carences protéiques, on observe des inclusions spiralées dans la chambre mitochondriale externe. Selon Svoboda et Higginson (1964), certaines enzymes oxydati-

ves, dont la succinodéshydrogénase, seraient à un taux bas dans la cellule.

- - Dans la carence en acide gras essentiels qui entraîne un réarrangement des crêtes en ensembles parallèles, Wilson et Leduc (1963), citant Klein et Johnson, allèguent un découplage des phosphorylations oxydatives.

- - Quant au calcium, mis en présence des mitochondries isolées, à certaines concentrations, il y provoque l'apparition de formations très denses dans la matrice, en rapport avec les crêtes, et parallèlement se comporte comme un inhibiteur de la respiration et un agent découplant des phosphorylations oxydatives. (Greenawalt et Coll. - 1964). Notons à ce propos que Reynolds (1962) invoque une augmentation du calcium intramitochondrial pour expliquer l'action du tétrachlorure de carbone sur les mitochondries; ce mécanisme expliquerait l'effet protecteur de l'EDTA dans l'intoxication expérimentale par le tétrachlorure de carbone.

On voit que les perturbations biochimiques qui accompagnent les inclusions sont elles-mêmes variées et que chaque fonction de la mitochondrie (respiration, synthèse protéique, phosphorylations oxydatives) peut être altérée. Pour être en droit d'établir des corrélations entre remaniement structural et altération fonctionnelle, il faut tenir compte des différences de métabolisme entre les tissus d'un même organisme et des variations entre espèces. Nous avons constaté que les tissus d'un même organisme pouvaient réagir différemment à une même agression (travaux de Kiessling et Tilander - 1963, sur les effets de l'éthanol sur le tissu hépatique et le tissu cérébral) K. Suzuki (1969) en rapporte un autre exemple : la cuprizone agent chélateur du cuivre, administrée à des Rats provoque un gigantisme mitochondrial dans le foie alors que les mitochondries cérébrales conservent leur aspect normal. Pour ce qui est des différences de réponse à un même traitement selon l'espèce, rappelons que l'éthylisme, dans les hépatocytes, induit, chez l'Homme, la formation d'inclusions filamenteuses rectilignes "en aiguilles" dans la matrice mitochondriale; chez le Rat, dans les

mêmes cellules l'ingestion prolongée d'éthanol entraîne l'apparition de filaments hélicoïdaux dans la chambre mitochondriale externe. Au cours de la carence protéique, des inclusions apparaissent dans les mitochondries des hépatocytes; chez le Rat, il s'agit de filaments hélicoïdaux logés dans la chambre mitochondriale externe; chez le Chien il s'agit de filaments rectilignes situés dans la matrice.

III - Dans le tissu musculaire strié .

- A) Des inclusions ont été observées dans l'espace intra cristam de mitochondries isolées du coeur de Boeuf (Hall et Crane - 1971); il s'agit de lignes denses parallèles entre elles et plus ou moins obliques dans l'espace intra cristam. Dans les mitochondries du muscle du vol de la Mouche, des spirales myéloïdes circonscrivant une plage riche en glycogène ont été observées à la place des crêtes habituelles; ces remaniements s'accompagnent d'un déclin des fonctions biochimiques et sont attribués à la sénescence (Sacktor et Shimada - 1972).
- B) Des remaniements mitochondriaux ont été engendrés expérimentalement dans le tissu musculaire squelettique par Gustafsson et Coll. (1965).

L'administration de petites quantités de thyroxine à des animaux normaux ou thyroïdectomisés provoque une augmentation de la surface totale des mitochondries, du nombre et de la longueur des crêtes. Les anomalies secondaires à l'administration d'hormone thyroïdienne à des animaux normaux persistent plusieurs semaines après cessation du traitement.

La thyroïdectomie entraîne une augmentation de nombre et aussi parfois de taille des mitochondries dans les fibres musculaires.

D'un point de vue physiologique les hormones thyroïdiennes à faible dose (de l'ordre de 18 γ /100 g) stimulent le métabolisme basal et la croissance des jeunes animaux; elles stimulent également la respiration cellulaire, les phosphorylations oxydatives et le contrôle respiratoire dans le

tissu hépatique (Tata et Coll. - 1963). Ces effets cessent rapidement lorsque l'hormone est supprimée. L'explication avancée est qu'à ces doses les hormones thyroïdiennes augmentent le nombre des ensembles respiratoires dans le cadre d'une stimulation de la synthèse protéique.

L'effet de doses 50 à 500 fois plus élevées n'a pas été étudié sur le tissu musculaire mais seulement sur le tissu hépatique : les hormones thyroïdiennes ont alors un effet catabolisant; elles découplent les phosphorylations oxydatives comme cela a été vérifié in vitro (Lardy et Feldott 1951, Niemeyer et Coll. - 1951). Après administration de doses de cet ordre, on observe la formation de piles de crêtes dans les mitochondries hépatiques (Greenawalt et Coll. 1962).

En comparant les données morphologiques et biochimiques du travail de Gustafsson et Coll. (1965), nous voyons qu'il n'y a pas de corrélation simple entre les changements induits dans l'activité métabolique mesurée sur des mitochondries isolées et leur structure in situ observée au microscope électronique. Les auteurs ajoutent : "Notre interprétation est que d'autres facteurs que l'hormone thyroïdienne contrôlent l'activité, la croissance et la multiplication des mitochondries. La privation d'hormone thyroïdienne ralentit l'activité métabolique; l'hypertrophie et l'augmentation du nombre des mitochondries qui en résultent pourraient être dues à une stimulation compensatrice de la croissance mitochondriale par d'autres facteurs régulateurs. Les mitochondries de tels animaux pourraient encore répondre à la thyroxine en augmentant leur nombre et leur taille".

On n'a pas jusqu'à présent, à notre connaissance, réussi à reproduire dans le muscle strié squelettique les inclusions mitochondriales observées en pathologie.

C) Outre les observations déjà citées (chapitre III), ces anomalies mitochondriales figurent dans des observations :

- d'atrophie neurogène (Gruner - 1963) (de Recondo, Fardeau, Lapresle - 1966) (Shafiq - 1967),
- de neuromyopathie à la chloroquine (Fardeau - 1970),
- d'une affection neurologique complexe ressemblant à la maladie de Refsum et à la maladie de Hurler (Gonatas - 1967).

- de myopathie des ceintures (Benke et Szendrői - 1971).
- de myopathie myotubulaire (Vital et Coll. - 1970).
- de myopathie distale avec hypertrophie des mollets (Lapresle, Fardeau et Godet-Guillain - 1972).
- de myopathie tardive à prédominance distale (Gruner - 1963).
- de dystrophie myotonique (Fardeau - 1970).
- de polymyosite (Shafiq et Coll. - 1967) (Chou - 1969).
- de dermatomyosite (Shafiq et Coll. - 1967).
- de glycogénose à début tardif, par déficit en I-4 glucosidase (A.G. Engel et Coll. - 1968).
- de myopathie hypothyroïdienne (Norris et Panner - 1966) (Godet-Guillain et Fardeau - 1970).
- de paramyotonie de Eulenburg (Fardeau - 1970).
- de néphrite (Shafiq et Coll. - 1967).
- de panartérite noueuse (Jérusalem et Ketelsen - 1971).

Des hypothèses ont été émises sur la signification des remaniements mitochondriaux, dans le cadre des "myopathies avec anomalies mitochondriales", c'est-à-dire lorsque l'anomalie était prépondérante, mais il se peut qu'en dépit des différences cliniques, un même déficit métabolique sous-jacent soit présent dans tous les cas où des anomalies structurales des mitochondries sont rencontrées, ainsi que l'écrivait Price en 1967 (a). Nous essaierons de faire le point sur cette éventuelle "voie finale commune".

Dans les quatre cas de myopathie avec anomalies mitochondriales où les phosphorylations oxydatives ont été étudiées (Hülsmann et Coll. - 1967, Luft et Coll. - 1962, Schellens et Coll. - 1969, Spiro et Coll. - 1970a) un découplage incomplet des phosphorylations oxydatives a été trouvé. Ce découplage apporte une explication satisfaisante aux symptômes observés; par le défaut de mise en réserve de l'énergie qui le caractérise, il rend compte de la fatigabilité des malades; par défaut d'utilisation, les fibres musculaires subiraient une atrophie graduelle puis disparaîtraient; la traduction clinique en serait une faiblesse musculaire progressive et une amyotrophie.

L'hypothèse d'un découplage incomplet est d'autant plus séduisante qu'elle est compatible avec les autres anomalies métaboliques constatées dans la fibre musculaire malade. Ainsi en est-il de l'augmentation de l'activité oxydative décelée par les techniques histoenzymologiques. Si l'on admet en effet qu'il existe une régulation de la quantité des enzymes oxydatives synthétisées par la cellule et que cette régulation est basée sur la quantité de liaisons riches en énergie disponible dans la cellule (comme le suggéraient Gustafsson et Coll. 1965) on conçoit que la quantité des enzymes oxydatives soit accrue lorsqu'il existe un découplage des phosphorylations oxydatives. Cette augmentation de l'activité oxydative pourrait elle-même être rendue responsable de l'absence d'élévation de la lactacidémie à l'épreuve d'effort en ischémie, le lactate étant oxydé en pyruvate; il resterait cependant à expliquer la variabilité des résultats de cette épreuve chez un même malade.

Une augmentation du nombre des granules de glycogène a été signalée par Chou (1969), Price et Coll. (1967 b), Sluga et Coll. (1967), Van Wijngaarden et Coll. (1967) et Zintz et Coll. (1967), mais seuls Sluga et Coll. (1967) attribuent une valeur étiologique à cette constatation; les autres auteurs assimilent l'accumulation de glycogène observée dans ces conditions à celle qu'on rencontre fréquemment dans les dystrophies musculaires et qui semble dénuée de valeur étiologique.

L'accumulation de graisses neutres présente dans les cas de Bradley et Coll. (1969), Fisher et Coll. (1969), Gonatas (1967), Spiro et Coll. (1970 a) et Van Wijngaarden^{&C} (1967) est imputée le plus souvent à un défaut de catabolisme des lipides - déficit en lipase pour Bradley et Coll. (1969), trouble de l'oxydation des acides gras pour les autres auteurs. Toutefois, Fisher et Danowski (1969), soulignant le caractère spéculatif de ces assertions, font remarquer que cette accumulation de lipides pourrait aussi bien être due à un mauvais ajustement entre une consommation accrue des lipides et leur entrée dans la cellule. L'intérêt de la présence d'un excès de graisses dans une cellule en état de découplage incomplet réside dans le fait qu'on sait que des lipides, des acides gras peuvent se comporter comme des agents découplants des phosphorylations oxydatives.

Cependant dans plusieurs cas de "myopathies avec anomalies mitochondriales" (Hülsmann et Coll. - 1967, Luft et Coll. - 1962, Schellens et Coll. - 1969) un découplage incomplet existait en l'absence d'accumulation de lipides. Enfin, l'addition au milieu d'incubation d'albumine de sérum de boeuf dégraissé, susceptible de fixer les graisses et ainsi de faire cesser le découplage incomplet s'est révélée inefficace (Spiro et Coll. 1970 a). Peut être des facteurs découplants endogènes autres que les lipides sont-ils indûment activés (Polis et Shmukler - 1957). Ceci dans l'hypothèse où le trouble des phosphorylations oxydatives serait dû à des modifications du milieu intra ou extra mitochondrial et non à une défaillance du mécanisme des phosphorylations oxydatives lui-même.

En bref, l'absence d'incompatibilité entre l'ensemble des données biochimiques qui accompagnent les remaniements mitochondriaux et l'éventuelle présence d'un découplage incomplet est un argument de poids en faveur de cette hypothèse; on pourrait donc penser que les modifications morphologiques mitochondriales dans les "myopathies avec anomalies mitochondriales" vont de pair avec un découplage incomplet. Le mode de production du découplage, tout comme celui des remaniements mitochondriaux, reste obscur. Il en est de même pour la nature des rapports existant entre ces deux termes : sont-ils la conséquence d'un même trouble ou existe-t-il une relation de cause à effet entre eux et quelle est-elle ? On sait en tous cas qu'un découplage incomplet peut exister en l'absence de modifications morphologiques des mitochondries (Spiro et Coll. - 1970 b).

Quant au siège et au caractère de la lésion fondamentale dans les "myopathies avec anomalies mitochondriales" ils sont inconnus, et la plus grande prudence s'impose pour les définir. En effet, quoique le changement morphologique le plus précoce et le plus frappant survienne dans les mitochondries cela n'indique pas nécessairement que l'erreur biochimique sous-jacente repose dans cet organite (Spiro et Coll. - 1970 a). Il est impossible de conclure au caractère "primitif" ou "secondaire" des anomalies mitochondriales dans l'état actuel de nos connaissances.

De même qu'il est impossible de conclure au caractère toujours acquis ou toujours congénital de ces anomalies. Pour Bradley et Coll. (1969) dont la malade était issue d'une union consanguine, le caractère génétiquement déterminé est probable; le recensement d'autres cas de consanguinité ou de cas familiaux, comme les deux cas de Buscaino et Coll. (1970), serait un argument en faveur du caractère inné de l'anomalie.

Pour mieux comprendre les remaniements mitochondriaux de la fibre musculaire striée squelettique, il est évident qu'il convient de progresser dans la connaissance des mécanismes normaux des phosphorylations oxydatives et ensuite d'appliquer plus souvent ces moyens à l'étude de la pathologie mitochondriale dans la fibre musculaire striée squelettique.

- 2 -

C O N C L U S I O N

~ ~ ~ ~ ~

Nous avons, dans ce travail, considéré les différentes anomalies qui peuvent intéresser les mitochondries au cours des affections du muscle strié squelettique.

Ces anomalies mitochondriales peuvent être des anomalies :

- de nombre : hyperplasie ou raréfaction
- de taille : en général, élargissement du spectre des dimensions mitochondriales
- de structure.

Parmi ces dernières, il faut écarter celles qui peuvent être reproduites par une technique défectueuse et dont, par conséquent, la valeur sur le vivant peut et doit être mise en doute. Nous n'avons retenu que les aspects les plus organisés, à savoir les modifications quantitatives des crêtes et la présence d'inclusions, soit dans la matrice, soit dans la chambre mitochondriale externe. Ces anomalies, associées ou non aux anomalies de nombre et de taille, ont été rencontrées dans la plupart des désordres neuromusculaires, à titre occasionnel. Mais leur fréquence, leur prédominance sur toute autre lésion de la structure fine, leur survenue exclusive dans les fibres de type I, caractérisent les "myopathies avec anomalies mitochondriales". Cet ensemble n'est pas homogène cliniquement; on peut y distinguer :

- des myonathies proximales lentement progressives
- des myopathies oculaires
- des cas analogues à la "Pleoconial myonathy" de Shy, Gonatas et Perez (1966).

Jusqu'à ce jour, aucun déficit enzymatique commun à l'ensemble des cas n'a été mis en évidence. Mais dans les rares observations où le comportement biochimique des mitochondries a été étudié, un découplage incomplet des phosphorylations oxydatives a été relevé; certains auteurs ont voulu le rapprocher de troubles du métabolisme lipidique assez fréquents dans ces myopathies sans que leurs recherches aient abouti jusqu'à présent.

Pour comprendre le mode de production de ces anomalies mitochondriales nous avons revu les anomalies présentes dans d'autres matériels; nous avons relevé des parentés morphologiques mais pas d'identité. Dans une autre perspective, l'étude des remaniements observés dans un contexte physiologique ou biochimique précis n'apporte pas d'arguments décisifs à notre étude en raison de la variabilité et de la non-spécificité des aspects rencontrés et de la multiplicité des actions métaboliques des toxiques utilisés en expérimentation. Seuls les progrès dans la connaissance fondamentale des mécanismes de couplage des phosphorylations oxydatives et l'application plus fréquente de ces données au matériel humain et pathologique permettront de progresser dans la compréhension de ce groupe déjà important des "myopathies avec anomalies mitochondriales".

~.~.~.~.~.~.

BIBLIOGRAPHIE

- - - - -

OUVRAGES GENERAUX

=====

- 1 - A textbook of histology par BLOOM W. - FAWCETT D.W.
Philadelphia - London - W.B. Saunders Co - 8ème édition - 1962.
- 2 - The cell Publ. ss la direction de BRACHET J. et MIRSKY
Mitochondria (chondriosomes) ch. V par NOVIKOFF (A.B.)
New York - Academic Press Inc - 1961.
- 3 - Traité de Microscopie Electronique Publ ss la direction de
MAGNAN (C)
Paris - Hermann - 1961.
- 4 - Biochimie et biologie moléculaire par FLORKIN M. - SCHOFFENIELS E.
La glycolyse chII
La mitochondrie ch I2
Contrôle et intégration des voies métaboliques ch I8
Liège - Desoer - 1967.
- 5 - Histochimie et cytochimie animales
Principes et méthodes par LISON L.
Volume I - Volume II -
Paris - Gauthier-Villars - 1960.
- 6 - Initiation aux techniques de l'histologie animale par MARTOJA R.,
MARTOJA M.
Paris - Masson - 1967.
- 7 - Précis de Microscopie par LANGERON M.
Paris - Masson - 7ème éd. - 1949.
- 8 - Disorders of voluntary muscle Publ ss la direction de WALTON J.N.
2ème ed. London - J. et A. Churchill - 1969.
- 9 - Leçons de pathologie musculaire par SERRATRICE G. - ROUX H.
Paris - Maloine - 1968.

- 1 - ADAMSE.C., HERTIG A.T.
 Studies on guinea pig oocytes
 I - Electron microscopic observations on the development of cytoplasmic organelles in oocytes of primordial and primary follicle.
 J. CELL BIOL, 1964, 21, 397-427.

- 2 - AFIFI A.K., BERGMAN R.A.
 Luft hypermetabolic state,
 Report of a case with biochemical and electron microscopic pathology in SERRATRICE et ROUX ed. "Actualités de Pathologie Neuro-musculaire".
 Paris - L'expansion scientifique française - 1971, 480.

- 3 - AFIFI A.K., IBRAHIM M.Z., BERGMAN R.A., ABU HAYDAR N., MIRE J. BAHUTH N., KAYLANI F.
 Morphologic features of hypermetabolic mitochondrial disease.
 A light microscopic, histochemical and electronmicroscopic Study.
 J. NEUROL. SCI., 1972, 15, 271-290.

- 4 - D'AGOSTINO A.N., ZITER F.A., RALLISON M.L., BRAY P.F.
 Familial myopathy with abnormal muscle mitochondria.
 ARCH NEUROL, 1968, 18, 388-401.

- 5 - ALBERCA R., COCA M.C., GIL PERALTA A., GOMEZ BOSQUE P., NAVARRO A.
 Miopatia ocular familiar
 (Estudio inmunoelectroforético y de microscopia electronica)
 REV. CLIN. ESP, 1971, 123, 45-52.

- 6 - ANCLA M., BEAUMONT V.
 Etude du foie au microscope électronique dans deux variétés d'hyperlipidémies majeures.
 PATHOL. BIOL. (Paris), 1966, 14, 1167-1177.

- 7 - ANDERSON E., BEAMS
 Cytological observation on the fine structure of the guinea pig ovary with special reference to the oogonium, primary oocyte and associated follicle cells.
 J. ULTRASTRUCT. RES. 1960, 3, 432.

- 8 - ANDRE J.,
Contribution à la connaissance du chondriome. Etude de ses modifications ultrastructurales pendant la spermatogénèse.
Thèse de Sciences Naturelles - CLERMONT-FERRAND - 1961.
- 9 - ARNOULD G., TRIDON P., THIRIET M., FLOQUET J., ANDRE J.M.,
ANDRE Mme, BRICHET B.
Myopathie oculo-pharyngo-squelettique.
A propos de 3 cas.
REV. OTO.NEURO.OPHTALMO., 1969, 228-240.
- 10 - ASHWORTH C.T., LEONARD J.S., EIGENBRODT E.H., WRIGHTSMAN F.J.
Hepatic intracellular osmiophilic droplets : effects of lipid solvents during tissue preparation.
J. CELL. BIOL., 1966, 31, 301-318.
- 11 - AUBERT L., ARROYO H., ALBATRO J., DETOLLE P.
Etude de trois cas familiaux de myopathie oculaire.
REV. NEUROL. (Paris), 1968, 118, 67-76.
- 12 - BAGGENSTOSS A.H., CHRISTENSEN N.A., BERGE K.G., BALDUS W.P.,
SPIEKERMAN R.E., ELLEFSON R.D.
Fine structural changes in the liver in hypercholesterolemic patients receiving long term nicotinic acid therapy.
MAYO CLIN. PROC., 1967, 42, 385-399.
- 13 - BATTIFORA H., EISENSTEIN R., LAING G.H., MAC CREARY P.
The kidney in experimental magnesium deprivation.
AM. J. PATHOL. 1966, 48, 421-437.
- 14 - BECKETT R.S., NETSKY M.G.
Familial ocular myopathy and external ophtalmoplegia.
ARCH. NEUR. PSYCHIAT., 1953, 69, 64-72.
- 15 - BENKE B., SZENDRÖI M.
Myopathy with mitochondrial inclusions.
VIRCHOWS. ARCH. (ZELLPATH), 1971, 9, 145-152.
- 16 - BLAIR O.M., STENGER R.J., HOPKINS R.W., SIMEONE F.A.
Hepatocellular ultrastructure in dogs with hypovolemic shock
LAB. INVEST. 1968, 18, 172-178.

- 17 - BLINZINGER K., REWCASTLE N.B., HAGER H.
Observations on prismatic type mitochondria within astrocytes of the syrian hamster brain.
J. CELL. BIOL., 1965, 25, 293-303.
- 18 - BLUME E., BORNIG H., FRUNDER H., THIELER H., THIELMANN K.
Veränderungen des ATP Gehaltes, der ATP Spaltung, der Mitochondrienfunktion und des sedimentationsverhaltens der Leberzellfraktionen nach CCl_4 Schädigung.
HOPPE SEYLER'S Z. PHYSIOL. CHEM., 1962, 328, 145-163.
- 19 - BOUDIN G., PEPIN B., AUFFRET M.
A propos de trois cas de myopathies oculaires.
REV. NEUROL. 1960, 102, 173-177.
- 20 - BRADLEY W.G., HUGDSON P., GARDNER M.D., WALTON J.N.
Myopathy associated with abnormal lipid metabolism in skeletal muscle.
LANCET, 1969, I, 495-498.
- 21 - BUSCAINO G.A., DE GIACOMO P., MAZZARELLA L.
Two cases of so called "mitochondrial myopathy". Preliminary report.
In "Proceedings of the International Congress on muscle diseases" Amsterdam. Excerpta Medica Foundation, 1970, 112-115.
- 22 - CARRUTHERS J.S., STEINER J.W.
Experimental extrahepatic biliary obstruction.
- Fine structural changes of liver cell mitochondria.
GASTROENTEROLOGY, 1962, 42, 419-430.
- 23 - CASTAIGNE P., LAPLANE D., FARDEAU M., DORDAIN G., AUTRET A., HIRT L.
Myopathies avec anomalies mitochondriales localisées aux fibres de type I.
REV. NEUROL., 1972, 126, 81-96.
- 24 - CHOU S.M.
"Megaconial" mitochondria observed in a case of chronic polymyositis.
ACTA NEUROPATHOL. (Berl)-, 1969, 12, 68-69.

- 25 - COLEMAN R.F., NIENHUIS A.W., BROWN W.J., MUNSAT T.L., PEARSON C.M.
New myopathy with mitochondrial enzyme hyperactivity.
J.A.M.A., 1967, 199, 118-124.
- 26 - COSSEL L., WOHLRAB F.
Die Leber der Fledermaus in hibernation Licht und Elektronen mikroskopische Untersuchungen.
Z. ZELLFORSCH MIKROSK ANAT, 1964, 62, 608-634.
- 27 - DAVID H., KETTLER L.H.
Degeneration von Lebermitochondrien nach Ammonium Intoxikation.
Z. ZELLFORSCH MIKROSK ANAT., 1961, 53, 857-866.
- 28 - DAVID H.
Die Mitochondrien
- Orthologie und Pathologie
in "SUBMICROSCOPIC ORTHO. UND PATHO MORPHOLOGY OF THE LIVER"
LONDRES, NEW YORK Pergamon Press - BERLIN Akademik Verlag, 1964, 49-60.
- 29 - DUANE D.D., ENGEL A.G.
Emetine myopathy.
NEUROLOGY (Minneap), 1968, 18, 274.
- 30 - EKHOLM R., EDLUND Y.
The mitochondria in human normal and cholestatic liver.
in "4 th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ELECTRON MICROSCOPY" Tome II
Berlin - Springer Verlag, 1958, 273-275.
- 31 - ENGEL A.G., DALE A.J.D.
Autophagic glycogenosis of late onset with mitochondrial abnormalities : light and electron microscopic observations.
MAYO CLIN. PROC., 1968, 43, 233-279.
- 32 - ENGEL A.G., MAC DONALD R.D.
Ultrastructural changes and their light microscopic correlates
in "Proceedings of the International Congress on muscle diseases".
Amsterdam. Excerpta Medica Foundation, 1970, 71-89.

- 33 - ENGEL W.K., FOSTER J.B., HUGUES B.P., HUXLEY H.E., MAHLER R.
Central core disease - An investigation of a rare muscle cell abnormality.
BRAIN, 1961, 84, 167-185.
- 34 - ENGEL W.K.
The essentiality of histo. and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease.
NEUROLOGY (Minneap), 1962, 12 - 778-794.
- 35 - ENGEL W.K.
Selective and non selective susceptibility of muscle fiber types.
ARCH. NEUROL., 1970, 22, 97-117.
- 36 - ERICSON J.L.E., ORRENIUS S., HOLM I.
Alterations in canine liver cells induced by protein deficiency.
Ultrastructural and biochemical observations.
EXP. MOL. PATHOL., 1966, 5, 329-349.
- 37 - FARBER E., LOMBARDI B., CASTILLO A.E.
The prevention by adenosine triphosphate of the fatty liver induced by ethionine.
LAB. INVEST., 1963, 12, 873-883.
- 38 - FARDEAU M.
Ultrastructure des fibres musculaires squelettiques.
PRESSE MED., 1969, 77, 1341-1344 - 1563-1566.
- 39 - FARDEAU M.
Ultrastructural lesions in progressive muscular dystrophies.
A critical study for their specificity.
In "PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL CONGRESS ON MUSCLE DISEASES".
Amsterdam : Excerpta Medica Foundation, 1970, 98-108.
- 40 - FARDEAU M.
Etude ultrastructurale des différents types de fibre musculaire dans la musculature squelettique du Cobaye.
in SERRATRICE et ROUX ed : "Actualités de Pathologie Neuromusculaire".
Paris. L'Expansion scientifique française, 1971, 125-139.

- 41 - FAVARD P., CARASSO N.
Origine et ultrastructure des plaquettes vitellines de la planorbe.
ARCH. ANAT. MICROSC. MORPHOL. EXP., 1958, 47, 211-234, 16 planches
- 42 - FELDMANN G., OUDEA P., DOMART-OUDEA MC., MOLAS G., FAUVERT R.
L'ultrastructure hépatique au cours de la maladie de Gilbert.
PATHOL. BIOL., 1968, 16, 943-953.
- 43 - FERNANDEZ-MORAN H., ODA T., BLAIR P.V., GREEN D.E.
A macromolecular repeating unit of mitochondrial structure and function. Correlated electron microscopic and biochemical studies of isolated mitochondria and submitochondrial particles of beef heart muscle.
J. CELL. BIOL., 1964, 22, 63-100.
- 44 - FISCHER E.R., DANOWSKI T.S.
Mitochondrial myopathy.
AM. J. CLIN. PATHOL., 1969, 51, 619, 630.
- 45 - FREI J.V., SHELDON H.
Corpus intra cristam : a dense body within mitochondria of cells in hyperplastic mouse epidermis.
J. BIOPHYS. BIOCHEM. CYTOL., 1961, 11, 724-729.
- 46 - FUJITA H., MACHINO M.
Fine structure of intramitochondrial crystals in rat thyroid follicular cells.
J. CELL. BIOL., 1964, 23, 383-385.
- 47 - GARCIN R., RONDOT P., FARDEAU M.
Sur les accidents neuromusculaires et en particulier sur une "myopathie vacuolaire" observés au cours d'un traitement prolongé par la chloroquine. Amélioration rapide après l'arrêt du médicament.
REV. NEUROL., 1964, 111, 177-195.
- 48 - GARCIN R., LEGRAIN M., RONDOT P., FARDEAU M.
Etude clinique et métabolique d'une observation de paramyotonie congénitale d'Eulenburg. Documents ultrastructuraux concernant la biopsie musculaire.
REV. NEUROL., 1966, 115, 295-311.

- 49 - GAUTHIER J.C., CAMBIER J.
Sur une myopathie oculaire.
REV. OTONEUROOPHTALMOL., 1964, 36, 292-298.
- 50 - GAUTHIER G.F., PADYKULA H.A.
Cytological studies of fiber types in skeletal muscle.
A comparative study of the mammalian diaphragm.
J. CELL. BIOL., 1966, 28, 333-354.
- 51 - GERAUD J., RASCOL A., KARKOUS E., BENAZET J., BES A.
Dystrophie musculaire progressive avec ophtalmoplégie. Remarques sur les myopathies oculaires.
REV. NEUROL., 1962, 107, 15-22.
- 52 - GODET-GUILLAIN J., FARDEAU M.
Hypothyroid myopathy. Histological and ultrastructural study of an atrophic form in "PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL CONGRESS ON MUSCLE DISEASES".
Amsterdam : Excerpta Medica Foundation, 1970, 512-513.
- 53 - GONATAS N.K.
A generalized disorder of nervous system, skeletal muscle and heart resembling Refsum's disease and Hurler's syndrome.
II Ultrastructure.
AM. J. MED., 1967, 42, 169-178.
- 54 - GREENAWALT J.W., FOSTER G.V., LEHNINGER A.L.
The observation of unusual membranous structures associated with liver mitochondria in thyrotoxic rats.
in "FIFTH INTERNATIONAL CONGRESS FOR ELECTRON MICROSCOPY".
NEW YORK, Academic Press Inc., 1962, 2, 00-5.
- 55 - GREENAWALT J.W., ROSSI C.S., LEHNINGER A.L.
Effect of active accumulation of calcium and phosphate ions on the structure of rat liver mitochondria.
J. CELL. VIOL., 1964, 23, 21-38.
- 56 - GRUNER J.E.
Sur quelques anomalies mitochondriales observées au cours d'affections musculaires variées.
C. R. SOC. BIOL. (STRASBOURG), 1963, 157, 181-182.

- 57 - GUSTAFSSON R., TATA J.R., LINDBERG O., ERNSTER L.
The relationship between the structure and activity of rat skeletal muscle mitochondria after thyroidectomy and thyroid hormone treatment.
J. CELL. BIOL., 26, 555-578.
- 58 - HALL J.D., CRANE F.L.
Intracristal rods
- a new structure in beef heart mitochondria.
J. CELL. BIOL., 1971, 48, 420-425.
- 59 - HAUST M.D.
Crystalloid structures of hepatic mitochondria in children with heparitin sulphat mucopolysaccharidosis (Sanfilippo type).
EXP. MOL. PATHOL., 1968, 8, 123-134.
- 60 - HÖKFELT T., NILSSON O.
Intramitochondrial bodies of the mouse uterine epithelium.
EXP. CELL. RES., 1963, 30, 608-609.
- 61 - HONJIN R., TAKAHASHI A., HANYU T., MURONO S.
Electron microscopy of intracristal dense body within mitochondria of epithelial cells of mouse stomach and rectum.
OKAJIMAS FOLIA ANAT. JAP., 1965, 41, 267-275.
- 62 - HUAI SAN LIN
Microcylinders within mitochondrial cristae in the rat pinealocyte
J. CELL. BIO., 1965, 25, 435-441.
- 63 - HUDGSON P.
Myopathy due to abnormal accumulation of fat in muscle fibres,
in "ACTUALITES DE PATHOLOGIE NEUROMUSCULAIRE" PARIS Ed. L'EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANCAISE, 1971, 453-464.
- 64 - HULSMANN W.C., BETHLEM J., MEIJER A.E.F.H., FLEURY P., SCHELLENS J.P.M.
Myopathy with abnormal structure and function of muscle mitochondria.
J. NEUROL. NEUROSURG. PSYCHIATRY., 1967, 30, 519-525.

- 65 - ISERI O.A., LIEBER C.S., GOTTLIEB L.S.
The ultrastructure of fatty liver induced by prolonged ethanol ingestion.
AM. J. PATHOL., 1966, XLVIII, 535-555.
- 66 - ISHIKAWA T., YEN. FEN. PEI
Intramitochondrial glycogen particles in rat retinal receptor cells
J. CELL. BIOL., 1965, 25, 402-407.
- 67 - JARLOT J.
Aspects ophtalmologiques des dystrophies musculaires progressives.
THESE MEDECINE PARIS, 1958.
- 68 - JEAN G., LAMBERTENGHI G., RANZI T.
Ultrastructural study of the liver in hepatic porphyria.
J. CLIN. PATHOL., 1968, 21, 501-507.
- 69 - JERUSALEM F., KETELSEN U.P.
Ultrastrukturelle mitochondriale Anomalien bei Myopathien und ihre diagnostische Bedeutung.
FORTSCHR. NEUROL. PSYCHIATR., 1971, 39, 217-227.
- 70 - JEZEQUEL A.M.
Dégénérescence myélinique des mitochondries de foie humain dans un épithélioma du cholédoque et un ictère viral.
J. ULTRASTRUCT. RES., 1959, 3, 210-215.
- 71 - KARNOVSKY M.J.
The fine structure of mitochondria in the frog nephron correlated with cytochrome oxydase activity.
EXP. MOL. PATHOL., 1963, 2, 347-366.
- 72 - KETELSEN U.P., BERGER H., FREUND-MOLBERT E.
Feinstrukturelle Befunde bei der progressiven okulären Muskeldystrophie unter besonderer Berücksichtigung der Mitochondrienveränderungen.
Beith. Pathol., 1968, 138, 223-242.
- 73 - KIESSLING K.H., TILANDER K.
The effect of prolonged alcohol treatment on the respiration of liver brain mitochondria from male and female rats.
EXP. CELL. RES., 1963, 30, 476-480.

- 74 - KILOH L.G., NEVIN S.
Progressive dystrophy of the external ocular muscles (ocular myopathy).
BRAIN, 1951, 74, 115-143.
- 75 - KLINGENBERG M.
Muskelmitochondrien.
ERGEB. PHYSIOL., 1964, 55, 131-181.
- 76 - KUROSUMI K., MATSUZAWA T., WATARI N.
Mitochondrial inclusions in the snake renal tubes.
J. ULTRASTRUCT. RES., 1966, 269-277.
- 77 - LAGUENS R., BIANCHI N.
Fine structure of the liver in human idiopathic diabetes mellitus
I Parenchymal cell mitochondria.
EXP. MOL. PATHOL., 1963, 2, 203-214.
- 78 - LAPRESLE J., JARLOT J.
La myopathie oculaire.
Contribution à l'étude des ophtalmoplégies externes progressives.
ARCH. OPHTALMOL. (Paris), 1959, 19, 384-396.
- 79 - LAPRESLE, FARDEAU, GODET-GUILLAIN
Myopathie distale et congénitale avec hypertrophie des mollets.
Présence d'anomalies mitochondriales à la biopsie musculaire.
J. NEUROL. SCI., 1972, 17, 87-102.
- 80 - LARDY H.A., FELDOTT G.
Metabolic effects of thyroxine in vitro.
ANN. N.Y. ACAD. SCI., 1951, 54, 636-648.
- 81 - LEES F., LIVERSEDGE L.A.
Descending ocular myopathy.
BRAIN, 1962, 85, 701-710.
- 82 - LUFT R., IKKOS D., PALMIERI G., ERNSTER L., AFZELIUS B.
A case of severe hypermetabolism of non thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control : a correlated clinical, biochemical and morphological study.
J. CLIN. INVEST., 1962, 41, 1776-1804.

- 83 - MAGORA A., ZAUBERMAN H.
Ocular myopathy.
ARCH. NEUROL., 1969, 20, 1-8.
- 84 - MANIGAND G., LUCSKO M., DEPARIS M.
Les myopathies oculaires.
- A propos d'une observation familiale de dystrophie musculaire
oculo-pharyngée et squelettique à début tardif.
SEM. HOP. PARIS, 1969, 45, 2803-2808.
- 85 - MASSOVER W.H.
Intramitochondrial yolk-crystal inclusions by mitochondria during
bullfrog oogenesis.
J. CELL. BIOL., 1971, 48, 266-279.
- 86 - MINICK O.T., KENT G., ORFEI E., VOLINI F.I.
Non membrane enclosed intramitochondrial dense bodies.
EXP. MOL. PATHOL., 1965, 4, 311-319.
- 87 - MINIO F., MAGNENAT P., GARDIOL D., GAUTIER A.
L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères idiopathiques
chroniques .
I Dégénérescence mitochondriale dans un cas d'ictère du type
Dubin Johnson.
Z. ZELLFORSCH. MIKROSK. ANAT., 1965, 65, 47-56.
- 88 - MINIO F., GAUTHIER A.
L'ultrastructure du foie humain lors d'ictères idiopathiques
chroniques
IV Mitochondries de morphologie inhabituelle et "inclusions cy-
toplasmiques paracrystallines" hépatocytaires.
Z. ZELLFORSCH. MIKROSK. ANAT., 1967, 78, 267-279.
- 89 - MÖLBERT E., MARX R.
Elektronmikroskopische Untersuchungen am Lebergewebe beim Rotor
syndrome.
ACTA. HEPATOSPLENOL. (Stuttg), 1966, 13, 160-167.
- 90 - MONNERON A., BERNHARD W.
Action de certaines enzymes sur des tissus inclus en Epon.
J. MICROSC. (Paris), 1966, 5, 697-719.

- 91 - a) MUGNAINI E.
Filamentous inclusions in the matrix of mitochondria from human livers.
J. ULTRASTRUCT. RES., 1964a, II, 525-544.
- 92 - b) MUGNAINI E., WALBERG F.
Ultrastructure of neuroglia.
ERGEB. ANAT. ENTWICKLUNGSGESCH., 1964b, 37, 194-236.
- 93 - NAPOLITANO L., FAWCETT D.
The fine structure of brown adipose tissue in the new borne mouse and rat.
J. BIOPHYS. BIOCHEM. CYTOL., 1958, 4, 685-703.
- 94 - NEUBERT D., MAIBAUER D.
Vergleichende Untersuchungen der oxydativen Leistungen von Mitochondrien und Mikrosomen bei experimenteller Leberschädigung.
NAUNYN. SCHMIEDEBERGS ARCH. PHARMAKOL., 1959, 235, 291-300.
- 95 - NICOLAISSEN B., BRODAL A.
Chronic progressive external ophthalmoplegia.
ARCH. OPHTALMOL., 1959, 61, 202-210.
- 96 - NIEMEYER H., CRANE R.K., KENNEDY E.P., LIPMANN F.
Observations on respiration and phosphorylation with liver mitochondria of normal, hypo and hyperthyroid rats.
FED. PROC., 1951, 10, 229.
- 97 - NORRIS F.H., PANNER B.J.
Hypothyroid myopathy.
ARCH. NEUROL., 1966, 14, 574-589.
- 98 - OGATA T., MURATA F.
Cytological features of three fiber types in human striated muscle
TOHOKU J. EXP. MED., 1969, 99, 225-245.
- 99 - OKI K., YOSHIOKA S., HAYASHI K., MASUDA M.
Mitochondrial changes induced by iron absorption in the duodenal absorptive cells of rats.
J. CELL. BIOL., 1965, 24, 328-331.

- IOO - OLLERICH D.A.
An intramitochondrial crystalloid in element III of rat chorio-allantoic placenta.
J. CELL. BIOL., 1968, 37, 188-190.
- IOI - ORTIZ DE ZARATE J.C., MARUFFO A.
The descending ocular myopathy of early childhood.
Myotubular or centronuclear myopathy.
EUR. NEUROL., 1970, 3, 1-12.
- IO2 - OLSON W., ENGEL W.K., WALSH G.O., EINAUGLER R.
Oculocraniosomatic neuromuscular disease with "ragged red" fibers - Histochemical und ultrastructural changes in limb muscles of a group of patients with idiopathic progressive external ophtalmoplegia.
ARCH. NEUROL., 1972, 26, 193-211.
- IO3 - OSVALDO L., LATTA H.
Interstitial cells of the renal medulla.
J. ULTRASTRUCT. RES., 1966, 15, 589-613.
- IO4 - OUDEA P., DOMART-OUDEA M.C., FAUVERT R.
L'ultrastructure hépatique.
II Le foie pathologique.
REV. FRA. ETUD. CLIN. BIOL., 1967, XII, 641-665.
- IO5 - OUDEA P., FELDMANN G., DOMART OUDEA M.C.
L'Hépatite alcoolique. L'étude au microscope électronique.
REV. INT. HEPATOL., 1968, 18, 155-170.
- IO6 - PADYKULA H.A., GAUTHIER G.F.
Ultrastructural features of three fiber types in the rat diaphragm
ANAT. REC., 1967, 157, 296-297.
- IO7 - PANNER B.J., HANSS R.J.
Hepatic injury in mushroom poisoning.
- Electron microscopic observations on two nonfatal cases.
ARCH. PATHOL., 1969, 87- 35-45.

- IO8 - PARSONS D.F.
Mitochondrial structure : two types of subunits on negatively stained mitochondrial membranes.
SCIENCE , 1963, 140, 985-987.
- IO9 - PASQUALI-RONCHETTI I, GREENAWALT J.W., CAROFOLI E.
On the nature of the dense matrix granules of normal mitochondria
J. CELL. BIOL., 1969, 40, 565-567.
- II0 - POLIS B.D., SIMUKLER H.W.
Mitochrome.
I Isolation and physicochemical properties
II Enzymatic effects.
J. BIOL. CHEM., 1957, 227, 419-440.
- III - PORTA E.A., HARTROFT W.S., de la IGLESIA F.A.
Hepatic changes associated with chronic alcoholism in rats.
LAB. INVEST., 1965, 14, 1437-1455.
- II2 - PRICE H.M.
The skeletal muscle fiber in the light of electron microscope studies.
AM. J. MED., 1963, 35, 589-605.
- II3 - a) PRICE H.M.
Mitochondrial myopathies in man ? a review of the evidence in "Exploratory Concepts un Muscular Dystrophy and Related Disorders" Publ. ss la direction de MILHORAT A.T.
Excerpta Medical Foundation, Amsterdam, 1967.
- II4 - b) PRICE H.M., GORDON G.B., MUNSAT T.L., PEARSON C.M.
Myopathy with atypical mitochondria in type I skeletal muscle fibers.
J. NEUROPATH. EXP. NEUROL., 1967, 26, 475-497.
- II5 - DE RECONDO J., FARDEAU M., LAPRESLE J.
Etude au microscope électronique des lésions musculaires d'atrophie neurogène par atteinte de la corne antérieure (observées dans huit cas de sclérose latérale amyotrophique).
REV. NEUROL., 1966, 114, 169-192.

- II6 - REICHEL J., GOLDBERG S.B., ELLENBERG M., SCHAFFNER F.
Intrahepatic cholestasis following administration of chlorpropamide.
AM. J. MED., 1960, 28, 654-660.
- II7 - REPPART J.T., PETERS R.L., EDMONDSON H.A., BAKER R.F.
Electron and light microscopy of sclerosing hyaline necrosis of the liver.
The development of alcoholic hyaline bodies.
LAB. INVEST., 1963, 12, 1138-1153.
- II8 - RESNICK J.S.
Episodic muscle weakness
CLIN. ORTHOP., 1965, 39, 63-73.
- II9 - RESNICK J.S., ENGEL W.K.
Target fibers - Structural and cytochemical characteristics and their relationship to neurogenic muscle disease and fiber types.
in "EXPLORATORY CONCEPTS IN MUSCULAR DYSTROPHY AND RELATED DISORDERS".
Amsterdam : Excerpta Medica , 21967, 255-267.
- I20 - REVEL J.P., FAWCETT D.W., PHILPOTT C.W.
Observations on mitochondrial structure.
- Angular configurations of the cristae.
J. CELL. BIOL., 1963, 16, 187-195.
- I21 - REYNOLDS E.S., THIERS R.E., VALLEE B.L.
Mitochondrial function and metal content in carbon tetrachloride poisoning.
J. BIOCHEM. CHEM., 1962, 237, 3546-3551.
- I22 - REYNOLDS E.S.
Liver parenchymal cell injury.
III The nature of calcium associated electron opaque masses in rat liver mitochondria following poisoning with carbon tetrachloride.
J. CELL. BIOL., 1965, 25, 53-75.

- I23 - ROBERTIS E. de, SABATINI D.
Mitochondrial changes in the adrenocortex of normal hamsters.
J. BIOPHYS. BIOCHEM. CYTOL., 1958, 4, 667-678.
- I24 - ROMANUL F.C.A.
Enzymes in muscle.
I Histochemical studies of enzymes in individual muscle fibers.
ARCH. NEUROL., 1964, 11, 355-368.
- I25 - ROTH G.J., TRUMP B.F., SMUCKLER E.A.
Occurence and nature of mitochondrial matrix striations.
ABSTRACTS FOURTH ANNUAL MEETING AMERICAL SOCIETY FOR CELL BIOLOGY
J. CELL. BIOL., 1964, 23, 79 A / 80 A.
- I26 - ROTH R.G., GRAZIANI L.J., TERRY R.D., SCHEINBERG L.C.
Muscle fine structure in the Kugelberg Welander syndrome (chronic spinal muscular atrophy).
J. NEUROPATH. EXP. NEUROL., 1965, 24, 444-454.
- I27 - ROUILLER CH.
Experimental toxic injury of the liver.
in "ROUILLER CH The liver" . New-York Rouiller Academic Press,
1963, XXII, 352-365.
- I28 - RUBIN E., LIEBER C.S.
Early fine structural changes in the human liver induced by alcohol.
GASTROENTEROLOGY, 1967, 52, 1-13.
- I29 - RUFFOLO R., COVINGTON H.
Matrix inclusion bodies in the mitochondria of the human liver.
AM. J. PATHOL., 1967, 51, 101-116.
- I30 - SACKTOR B., SHIMADA Y.
Degenerative changes in the mitochondria of flight muscle from aging blowflies.
J. CELL. BIOL., 1972, 52, 465-477.
- I31 - SANDBORN E.B., COTE M.G., VIALLET A.
Electron microscopy of a human liver in Weil's disease (leptospirosis icterohaemorrhagica).
J. PATHOL. BACTERIOL., 1966, 92, 369-374.

- I32 - SCHAFFNER F., LOEBEL A., WEINER H.A., BARKA T.
Hepatocellular cytoplasmic changes in acute alcoholic hepatitis
J.A.M.A., 1963, 183, 343-346.
- I33 - SCHELLENS J.P.M., OSSENTJUK E.
Mitochondrial Ultrastructure with crystalloid inclusions in an
unusual type of human myopathy.
VIRCHOWS ARCH. (ZELLPATH), 1969, 4, 21-29.
- I34 - SCHENKER S., MAC CANDLESS D.W., WITTGENSTEIN E.
Studies in vivo of the effect of unconjugated bilirubin on hepatic
phosphorylation and respiration.
GUT., 1966, 7, 409-414.
- I35 - SCHIAFFINO S., HANZLIKOVÁ V., PIEROBON S.
Relations between structure and function in rat skeletal muscle
fibers.
J. CELL. BIOL., 1970, 47, 107-119.
- I36 - SCHWARTZ G.A., LIU C.N.
Chronic progressive external ophthalmoplegia
A clinical and neuropathologic report.
ARCH. NEUROL. PSYCHIATR., 1954, 71, 31-53.
- I37 - SHAFIQ S.A., GORYCKI M., GOLDSTONE L., MILHORAT A.T.
Fine structure of fiber types in normal human muscle.
ANAT. REC., 1966, 283-302.
- I38 - SHAFIQ S.A., MILHORAT A.T., GORYCKI M.A.
Giant mitochondria in human muscle with inclusions.
ARCH. NEUROL., 1967, 17, 666-671.
- I39 - SHY G.M., GONATAS N.K.
Human myopathy with giant abnormal mitochondria.
SCIENCE, 1964, 145, 493-496.
- I40 - SHY M.G., GONATAS N.K., PEREZ M.
Two childhood myopathies with abnormal mitochondria.
I Megaconial myopathy
II Pleoconial myopathy.
BRAIN, 1966, 89, 133-158 pl. XIX-XXVII.

- I41 - SLAUTTERBACK D.S.
Mitochondria in cardiac muscle cells of the canary and some other birds.
J. CELL. BIOL., 1965, 24, 1-21.
- I42 - SLUGA E., SEITELBERGER F., MOSER K.
"Über eine progressive Myopathie mit Muskelnphosphorylasemangel und Riesen-mitochondrien,
WIEN. KLIN. WOCHENSCHR., 1967, 79, 910-911, 917-921.
- I43 - SLUGA E., MONNERON A.
"Über die Feinstruktur und Topochemie von Riesenmitochondrien und deren Einlagerungen bei Myopathien.
VIRCHOWS ARCH. (PATH. ANAT.), 1970, 350, 250-260.
- I44 - a) SPIRO A.J., PRINEAS J.W., MOORE C.L.
A new mitochondrial myopathy in a patient with salt craving.
ARCH. NEUROL., 1970, 22, 259-269.
- I45 - b) SPIRO A.J., MOORE C.L., PRINEAS J.W., STPASBERG P.M., RAPIN I.
A cytochrome related inherited disorder of the nervous system and muscle.
ARCH. NEUROL., 1970, 23, 103-112.
- I46 - SPYCHER M.A., RÜTTNER J.R.
"Kristalloide Einschlüsse in menschlichen Leber mitochondrien.
VIRCHOWS ARCH. (ZELLPATH), 1968, 1, 211-221.
- I47 - STERNLIEB I.
Mitochondrial and fatty changes in hepatocytes of patients with Wilson's disease.
GASTROENTEROLOGY, 1968, 55, 354-367.
- I48 - STOECKENIUS W.
Some observations on negatively stained mitochondria.
J. CELL. BIOL., 1963, 17, 443-454.
- I49 - STUCCHI C.A., REGLI F., GERBER N.
Ophtalmoplegie externe primitive chronique progressive (dystrophie progressive des muscles oculaires externes) avec manifestations associées.
REV. OTO. NEURO-OPHTALMOL., 1969, 402-411.

- I50 - SUZUKI K.
Giant hepatic mitochondria : Production in mice fed with cuprizone.
SCIENCE, 1969, 3862, 81-82, 163.
- I51 - SUZUKI T., MOSTOFI F.K.
Intramitochondrial filamentous bodies in the thick limb of Henle of the rat Kidney.
J. CELL. BIOL., 1967, 33, 605-624.
- I52 - SVOBODA D., HIGGINSON J.
Ultrastructural changes produced by protein and related deficiencies in the rat liver.
AM. J. PATHOL., 1964, XLV, 353-379.
- I53 - SVOBODA D.J., MANNING R.T.
Chronic alcoholism with fatty metamorphosis of the liver
Mitochondrial alterations in hepatic cells.
AM. J. PATHOL., 1964, 44, 645-662.
- I54 - TANDLER B., SHIPKEY F.H.
Ultrastructure of Warthin's tumor
I Mitochondria.
J. ULTRASTRUCT. RES., 1964, 11, 293-305.
- I55 - TATA J.R., ERNSTER L., LINDBERG O., ARRHENIUS E., PEDERSEN S., HEDMAN R.
The action of thyroid hormones at the cell level.
BIOCHEM J., 1963, 86, 408-428.
- I56 - THIERY J.P., CAROLI J.
Etude comparative en microscopie électronique de l'amylose hépatique primaire humaine et de l'amylose expérimentale de la souris.
REV. INTERN. HEPAT., 1962, XII, 207-251.
- I57 - TICE L.W., ENGEL A.G.
The effects of glucocorticoids on red and white muscles in the rat.
AM. J. PATHOL., 1967, 50, 311-333.

- I58 - TOGA M., BERARD-BADIER M., GAMBARELLI D., PINSARD N.,
HASSOUN J.
Un cas de dystrophie neuroaxonale infantile ou maladie de
Seitelberger.
Etude ultrastructurale du muscle strié.
ACTA NEUROPATHOL. (BERL.), 1971, 18, 327-341.
- I59 - VICTOR M., HAYES R., ADAMS R.D.
Oculo pharyngeal muscular dystrophy,
A familial disease of late life characterized by dysphagia and
progressive ptosis of the eyelids.
NEW ENGL. J. MED., 1962, 267, 1267-1272.
- I60 - VITAL C., VALLAT J.M., MARTIN F., LE BLANC M., BERGOUIGNAN M.
Etude clinique et ultrastructurale d'un cas de myopathie centro-
nucléaire (myotubular myonathy) de l'adulte.
REV. NEUROL., 1970, 117-130, 123.
- I61 - VOLFIN P.
La mitochondrie : centrale énergétique de la cellule.
"LA RECHERCHE", 1971, 15, 741-755.
- I62 - VOLK T.L., SCARPELLI D.G.
Mitochondrial gigantism in the adrenal cortex following hypo-
physectomy.
LAB. INVEST., 1966, 15, 707-715.
- I63 - WARD R.T.
The origin of protein and fatty yolk in Rana Pipiens.
I Phase microscopy
II Electron microscopical and cytochemical observations of young
and mature oocytes.
J. CELL. BIOL., 1962, 14, 303-308, 309-341.
- I64 - WARTER J.M., STOEGBNER P., STEPHAN F., ISCH F.
Myopathie oculaire compliquée tardivement d'une atteinte des mus-
cles de la déglutition de la phonation et de la racine des quatre
membres.
REV. OTO,NEURO.OPHTALMOL., 1969, 41, 315-323.

- I65 - WATRACH A.M.
Degeneration of mitochondria in lead poisoning.
J. ULTRASTRUCT. RES., 1964, 10, 177-181.
- I66 - WIJNGAARDEN G.K. Van, BETHLEM J., MEIJER A.E.F.H., HÜLSMANN W.Ch,
FELTKAMP C.A.
Skeletal muscle disease with abnormal mitochondria.
BRAIN, 1967, 90, 577-591.
- I67 - WILLIAMS M.A.
More intramitochondrial bodies.
J. CELL. BIOL., 1967, 35, 730-732.
- I68 - WILLS E.J.
Crystalline structures in the mitochondria of normal human liver
parenchymal cells.
J. CELL. BIOL., 1965, 24, 511-514.
- I69 - WILSON J.W., LEDUC E.
Mitochondrial changes in the liver of essential fatty acid defi-
cient mice.
J. CELL. BIOL., 1963, 16, 281-296.
- I70 - WISCHNITZER S.
Intramitochondrial transformations during oocyte maturation in
the mouse.
J. MORPHOL., 1967, 121, 29-46.
- I71 - WOOD R.L.
The fine structure of hepatic cells in chronic ethionine poiso-
ning and during recovery.
AM. J. PATHOL., 1965, 46, 307-330.
- I72 - YAMADA E.
A crystalline body found in the inner segment of the frog's eye.
J. BIOPHYS. BIOCHEM. CYTOL., 1959, 6, 517.
- I73 - YAMAMOTO T., EBE T., KOBAYASHI S.
Intramitochondrial inclusions in various cells of a snake
(*Elaphae quadrivirgata*).
Z ZELLFORSCH MILLROSK. ANAT., 1969, 99, 252-262.

I74 - ZETTERSTROM R., ERNSTER L.

Bilirubin, an uncoupler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria.

NATURE (London), 1956, 178, 4546, 1335-1337.

I75 - ZINTZ R.

Dystrophische Veränderungen in äußeren Augenmuskeln und Schultermuskeln bei der sogenannten progressiven Graefeschen Ophthalmoplegie.

in KUHN E. ed. "Progressive Muskeldystrophie, Myotonie, Myasthenie".

Berlin, New-York, SPRINGER VERLAG, 1966, 109-114.

I76 - ZINTZ R., VILLIGER W.

Elektronen mikroskopische Befunde bei 3 Fällen von chronisch progressiver okulärer Muskeldystrophie.

OPHTHALMOLOGICA, 1967, 153, 439-459.

-:-:-:-:-

L'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN

